

THESIS

MUNICH

1967

DIE WIRKUNG VON RÖNTGENSTRAHLEN
AUF DEN TONUS DER ISOLIERTEN
FROSCHLUNGE

Edmund Grutschkowski

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0184

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der Universität München
und dem Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlenforschung
in Neuherberg bei München
(Leiter: Professor Dr. med. O. H u g)

DIE WIRKUNG VON RÖNTGENSTRAHLEN AUF DEN
TONUS DER ISOLIERTEN FROSCHLUNGE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Edmund G r u t s c h k o w s k i
aus Kowno (Litauen)

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. O. Hug
Mitberichterstatter:	-
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 1. 1967

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung: Sofortreaktionen in der Strahlenbiologie

Hauptteil: I. Versuchsobjekt

- a) Anatomie und Histologie der Froschlunge
- b) Physiologie der Froschlunge (Literatur-
übersicht)

II. Methodik

- a) Haltung der Versuchstiere
- b) Präparationsverfahren
- c) Betropfung mit Ringer-Lösung
- d) Aufhängung des Präparates
- e) Kymographion
- f) Hebelübersetzung und Belastung
- g) Ringer-Lösung
- h) Haltbarkeit des Präparates
- i) Bestrahlungsgerät

III. Themastellung

IV. Ergebnisse

- 1. Beschreibung einer typischen Sofortreaktion
- 2. Abweichungen vom typischen Bild
- 3. Spontanbewegungen der isolierten
Froschlunge
- 4. Versuche zur Bestimmung von Schwellen-
werten für Dosis und Dosisleistung
- 5. Änderung der Reagibilität des Präparates
bei wiederholter Bestrahlung
- 6. Untersuchungen über die Wirksamkeit
verschiedener Dosisleistungen
- 7. Dauerbestrahlungen
- 8. Vorläufige Untersuchungen über den
Wirkungsmechanismus der Röntgen-Bestrahlung

- a) Durchspülung der Froschlunge
- b) Betropfung mit antistinhaltiger Ringerlösung
- c) Betropfung mit hyaluronidase-haltiger Ringerlösung
- d) Betropfung mit serotoninhaltiger Ringerlösung
- e) Betropfung mit abgekühlter Ringerlösung

V. Diskussion der Ergebnisse

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturübersicht

EINLEITUNG

Seit einigen Jahren gewinnen biologische Sofortreaktionen auf schwache (subletale) Strahlendosen an Interesse.

Im Gegensatz zu früheren, in klassischen Lehrbüchern der Physiologie vertretenen Ansichten, können ionisierende Strahlen als Reize angesehen werden, die imstande sind, bei zahlreichen lebenden Objekten Reflexe auszulösen.

1957 wurde von Hug bei Land- und Wasserschnecken eine reflexartige Fühlerretraktion auf Bestrahlung mit schwachen Dosen (teilweise um 1 R) weicher Röntgenstrahlung beobachtet. Ähnliche reflexartige Sofortreaktionen konnten von Hug und Mitarb. bei Bestrahlung anderer wirbelloser Tiere (Mollusken, Würmer, Stachelhäuter) beobachtet werden. Andere Autoren beschrieben Verhaltensstörungen an niederen und höheren Lebewesen bis zu Säugern (Baylor u. Smith; Garcia, Kimeldorf u. Hunt u. a.). Conard, Novak u. a. registrierten am isolierten Meerschweinchen-, Kaninchen- und Rattendarm Tonusänderungen auf Röntgenbestrahlung. Hug und Schliep beobachteten am Nerv-Muskel-Präparat des Blutegels und des Regenwurmes und am isolierten Blutegelmuskel strahleninduzierte Tonusänderungen. Beide Autoren konnten in vorläufigen Untersuchungen zeigen, daß auch glattmuskuläre innere Organe von Säugern (z. B. der isolierte Kaninchendarm) durch Röntgenbestrahlung in ihrer spontanen Motilität und mittleren Tonuslage in ähnlicher Weise beeinflußt werden.

In orientierenden Versuchen hatten Hug u. Schliep festgestellt, daß auch die isolierte Froschlunge auf Bestrahlung mit einer Änderung ihres Tonus reagierte. Diese Beobachtungen waren Anlaß für diese Arbeit, mit der versucht werden sollte, die Natur dieses strahleninduzierten Effektes genauer zu erfassen, seine Abhängigkeit von der Dosis, der zeitlichen Dosisverteilung und anderen Bestrahlungsbedingungen zu ermitteln und nach Möglichkeit Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus zu gewinnen.

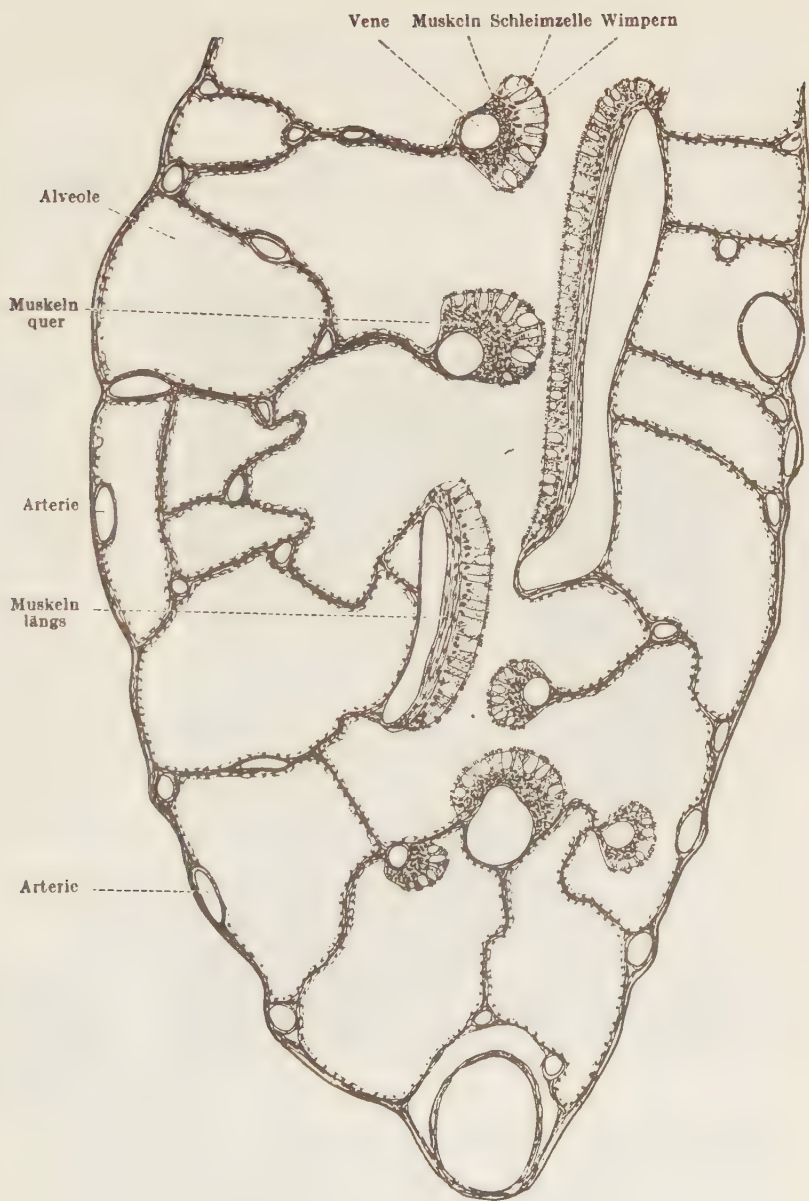
Anatomie der Froschlunge

Die Lungen von *Rana esculenta* bestehen aus zwei längsovalen Säcken von 5 - 20 mm Länge, die, verschlossen durch die Stimmritze, ohne Bronchien direkt am Mundboden beginnen.

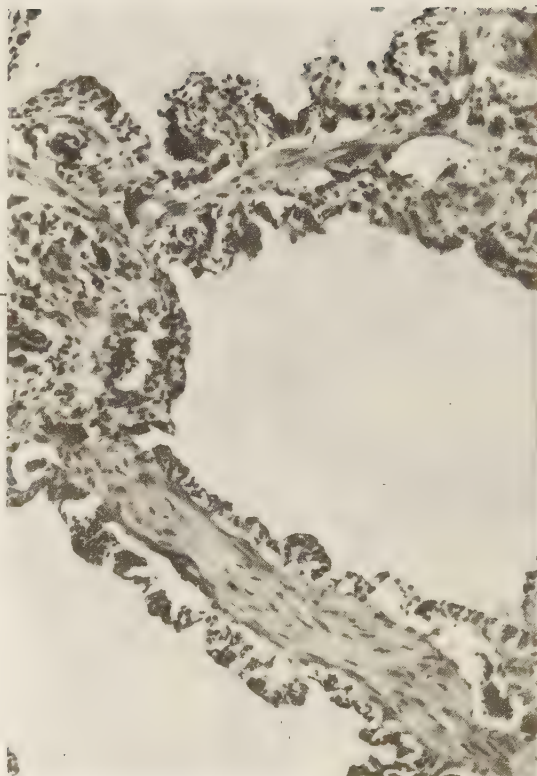
Eine mittelgroße Lunge wiegt ca. 150 mg. Unterschiede zwischen rechter und linker Lunge lassen sich nicht feststellen. Die Lungenwand besteht neben der äußeren Serosa aus sich überkreuzenden kollagenen Fasern und glatten Muskelbalken. Von den Lungenwänden gehen dünne, hohe Septen gegen die Mitte. Durch Querverbindung der Hauptsepten entstehen Abkammerungen. Die dünnen Septen enthalten zwischen dem Plattenepithel Blutkapillaren und Bündel elastischer Fasern, die ein zusammenhängendes Netzwerk bilden. Die Septenenden sind zentral verdickt und tragen ein Flimmerepithel mit Becherzellen. Sie enthalten die Hauptmasse der glatten Muskulatur und elastischen Fasern. Zentral bleibt ein einheitlicher Hohlraum, der als Vorbronchus bezeichnet wird.

Beim Inspirium nähert sich die Lunge der Kugelform, beim Expirium ziehen das elastische Fasernetz und die glatte Muskulatur innerhalb der Septen sie wieder in eine längsovale Form.

Die Blutversorgung erfolgt durch die A. pulmocutanea, die sich in die zur Lunge ziehende A. pulmonalis und in die A. cutanea spaltet. Die Nerven stammen vom N. vagosympathicus und bestehen aus marklosen und markhaltigen Fasern.



Verdicktes
Septenende
mit glatter
Muskulatur
(querge-
schnitten)
außen Flim-
merepithel



Hauptseptum
mit Muskel-
balken (längs)
und Flimmer-
epithel

Abb. 2

Froschlunge im Querschnitt (eigenes Präparat - hergestellt
und fotografiert von Dr. Nüssel, Institut für Biologie der Ge-
sellschaft für Strahlenschutzforschung) Maßstab: 1 : 340

Bisherige Untersuchungen an der Froschlunge

(Literaturübersicht)

Die Froschlunge stellt ein günstiges Versuchspräparat zum Studium der Physiologie glattmuskulärer Organe dar (Dijkstra und Noyons; Brecht und Feyrer; Grünberg, Reichertz und Mussa; Jeschke).

Ein Froschlungenpräparat ist leicht herstellbar und gut im isolierten Zustand zu halten. Mit Hilfe der isolierten Durchströmung oder der von Gaddum (1953) angegebenen Übertropfmethode kann es als empfindliches Testobjekt für Pharmaka verwendet werden.

Die uns bekannten Arbeiten wurden an *Rana temporaria* und *Rana esculenta* durchgeführt. In der Reaktion beider Froscharten bestehen Unterschiede (Brecht und Jeschke). In der Folge ist stets *Rana esculenta* (beiderlei Geschlechts) gemeint. Das mechanische Verhalten der Froschlungen auf elektrische und chemische Reize wurde von Brecht und Feyrer bei gefensterter Thorax und von Brecht; Jeschke; Grünberg, Reichertz und Mussa bei isolierter Lunge untersucht.

In der Regel wird bei diesen Studien eine isolierte Lunge an Hilus und Spitze befestigt und mit einer modifizierten Ringer-Lösung (Brecht) bei konstanter Tropfenzahl (6 - 12 Tropfen/min.) betropft.

Die Lösung enthält in 1 Liter:

0,486 KCL

6,722 NaCL

0,199 CaCl_2 H_2O -frei (Gramm/l)

Sie wird mit Natriumphosphatpuffer auf $\text{pH} = 7,1$ gepuffert. Änderungen der Tropfenzahl führen zu Tonusschwankungen (Jeschke) - Vermehrung der Tropfenzahl verursacht eine Kontraktion, Verminderung der Tropfenzahl eine Erschlaffung des Präparates.

Die Längenänderungen des Präparates wurden mechanisch (mit einem Rußkymographion) oder photoelektrisch registriert (Brecht und Jeschke; Jeschke; Grünberg und Reichertz).

An der isolierten Froschlunge wurden Spontanbewegungen beobachtet (Grünberg, Reichertz und Mussa; Brecht;

J e s c h k e ; u. a.) "Solche spontanrhythmischen Kontraktionen und Erschlaffungen auf Grund endogener, nicht kontrollierbarer Reize kommen an vielen Organen mit glatter Muskulatur vor. Untersucht wurden vor allem der Magen-Darm-Trakt, Uterus, Tube und Ureter." (B r e c h t)

J e s c h k e fand auch an isolierten Lungenstreifen rhythmische Spontanbewegungen. Er glaubt daher nicht an eine zentrale Steuerung. Die Häufigkeit der Spontanbewegungen schwankte bei den einzelnen Individuen stark, teilweise ließen sich überhaupt keine Spontanbewegungen beobachten (G r ü n b e r g , R e i c h e r t z und M u s s a). Winterfrösche sollen in der Zeiteinheit mehr Kontraktionen zeigen (B r e c h t ; C o r s t e n , G r ü n b e r g , R e i c h e r t z und M u s s a).

J e s c h k e fand einerseits regelmäßige rhythmische Kontraktionen, andererseits auch unregelmäßige, in Amplitude und Periode wechselnde Rhythmen. Die Gesamtperiodendauer der Kontraktionen schwankte bei mechanischer Registrierung auf einem Rußkymographion zwischen 30 Sekunden und 10 Minuten.

Die Spontankontraktionen wurden von Potentialen begleitet, die jeweils in Gruppen mit einer Frequenz von 1 - 4 Hz auftraten. Die mechanisch registrierbaren Kontraktionen folgten nach einer Latenzzeit von 3 - 15 sec. auf die Aktionspotentiale. Bei auffallend kleiner Amplitude der Aktionspotentiale folgten mitunter keine mechanisch registrierbaren Äquivalente (G r ü n b e r g , R e i c h e r t z und M u s s a). "Es ist anzunehmen, daß die Muskelfasern der glattemuskulären Organe nicht immer in ihrer Gesamtheit tätig sind." (B o l z l e r)

Bei steigender Belastung (von 0,94 g bis 4,5 g) nahmen Häufigkeit und Amplitude der Aktionspotentiale zu (G r ü n b e r g und R e i c h e r t z). Eine konzentrische Dehnung infolge Blähung des Organes führte zu geringerer Aktivität des Präparates als eine longitudinale Dehnung infolge Belastung (G r ü n b e r g und R e i c h e r t z). Verf. sahen in der Dehnung des Präparates die auslösende Ursache für die Spontanbewegungen. Nach J e t t e r dürften auch Störungen chemischer und ionaler Gleichgewichte in Frage kommen.

Eine Steigerung der mechanisch registrierbaren Spontanaktivität wurde erreicht durch Übertropfen mit Ca-freier Lösung (J e s c h k e).

Durch Zusatz von Acetylcholin zur Ringer-Lösung konnte die rhythmische Tätigkeit eines Präparates verstärkt, andererseits jedoch eine bestehende Spontanrhythmik wieder gehemmt werden (B r e c h t und J e s c h k e). pH-Änderungen (im Bereich von pH 5,0 - 7,8) blieben ohne nennenswerten Einfluß (J e s c h k e).

Eine Hemmung der Spontanitätigkeit wurde erreicht durch Zugaben von CO_2 zur Ringer-Lösung (J e s c h k e) bzw. von Suprarenin in einer Konzentration von 10^{-3} g/cm^3 (R e i c h e r t z und G r ü n - b e r g). Kokain, Novocain, Curarin, Lysergsäure und Nikotin zeigten keine eindeutige Beeinflussung der Spontanaktivität (R e i c h e r t z und G r ü n b e r g ; J e s c h k e).

Auf exogene Reize (Mechanische, osmotisch-chemische und elektrische Reize) reagierte die Froschlunge in Form von Längenänderungen.

Eine Kontraktion wurde bisher beobachtet:

1. Bei Betropfen mit hypotoner Ringer-Lösung (J e s c h k e)
2. bei Betropfen mit Ca-reicher Lösung (ca. 10-facher Ca-Gehalt) - Reaktion nicht immer einheitlich (J e s c h k e)
3. vor allem bei Acetylcholin-Zusatz in einer Konzentration von 10^{-9} g/ml bis 10^{-12} g/ml (B r e c h t und J e s c h k e ; R e i c h e r t z und G r ü n b e r g)
4. mit Doryl (Carbaminocholinchlorid) 10^{-6} g/cm^3 in ähnlicher Weise wie bei Acetylcholin (R e i c h e r t z und G r ü n b e r g).
5. bei direkter und indirekter elektrischer Reizung eines Vagus-Lungenpräparates. Dabei reagierte die Lunge nach einer Latenz von 5 - 20 Sekunden mit einer Kontraktur, auf die dann eine langsame Erschlaffung folgte (B r e c h t und F e y r e r).

Ein absolutes Refraktärstadium konnte nicht festgestellt werden - die Lunge reagierte nicht nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz (B r e c h t und F e y r e r).

Eine Erschlaffung erfolgte:

1. bei Austrocknung oder durch Betropfen mit hypertonischer Ringer-Lösung (J e s c h k e)
2. bei Betropfung mit Ca-freier Lösung (J e s c h k e)
3. nach initialer Kontraktur durch CO_2 in der Ringer-Lösung (J e s c h k e)
4. mit Aneurin und Nikotinsäureamid (J e s c h k e), Tryptamin (ab 10^{-8} g/ml), Tryptophan (ab 10^{-6} g/ml), Histamin (10^{-5} bis 10^{-8} g/ml bei unsicherer Wirkung),

Adrenalin und Nor-Adrenalin (10^{-6} bis 10^{-9} g/ml)
(Brecht und Jeschke) bzw. Adrenalin
 10^{-3} g/cm³ (Grünberg und Reichertz).

Von Brecht und Jeschke wurde die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) auf die isolierte Froschlunge mit Hilfe der Über-tropfmethode eingehender untersucht.

Verff. erhielten folgende Ergebnisse:

- a) 5-HT verursacht eine Erschlaffung der glatten Lungenmuskulatur bei Konzentrationen über 10^{-9} g/ml bis 10^{-12} g/ml.
- b) Die Amplitude der Erschlaffung ist im Bereich niederer Konzentrationen dem Logarithmus der Konzentration weitgehend proportional.
- c) Bei längerer Einwirkung (bis max. 90 min.) bleibt die Erschlaffung auf einem der Konzentration entsprechenden Niveau bestehen - 5 HT verhält sich demnach wie eine Stellsubstanz.
- d) Unter geeigneten Bedingungen (u. a. einer bestimmten Konzentration) löst 5-HT rhythmische Kontraktionen aus.
- e) Die Wirkung von 5-HT an der Froschlunge ist nicht spezifisch, wirkt aber, verglichen mit anderen tonussenkenden Substanzen, bei der niedersten Schwellenkonzentration.
- f) Mit Ringer-Lösung lassen sich die Wirkstoffe wieder auswaschen.
- g) Einzig sicherer Antagonist des 5-Hydroxytryptamins ist Acetylcholin in äquimolaren Mengen.

Alle Zahlen und Ergebnisse sind wörtlich zitiert nach den Arbeiten der jeweiligen Autoren.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden vom 2. August 1962 bis 22. Juli 1963 am Institut für Biologie der Gesellschaft für Kernforschung in Neuherberg bei München an insgesamt 154 Exemplaren von *Rana esculenta* beiderlei Geschlechtes durchgeführt. Es wurden Winter- und Sommerfrösche verwendet.

Im Sommer wurden die Tiere in einem Freigehege, im Winter in einer Kühlkammer in Moos bei 6° C in künstlichem Winterschlaf aufbewahrt. In ihren Reaktionen auf Bestrahlung zeigten Sommer- und Winterfrösche keine auffallenden Unterschiede, wenn die Winterfrösche zuvor 2 - 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden waren.

Die Tiere wurden dekapitiert und das Rückenmark ausgebohrt. Dann wurde eine Lunge, im allgemeinen die linke, freipräpariert, isoliert und an Hilus und Spitze durch zwei Haltefäden (feine Zwirnfäden) angeschlungen. Die Dekapitation mußte schnell und sorgfältig vor sich gehen, da bei längerer Unruhe der Tiere die Präparate keine Erschlaffung mehr zeigten, sondern nur noch eine Kontraktur.

Bei der Präparation wurde darauf geachtet, daß die Instrumente, die mit der äußeren Haut in Berührung gekommen waren, nicht zur Präparation der Lungen verwendet wurden. Zu Beginn der Untersuchungen wurden einige Lungen weitgehend blutfrei gemacht, indem sie von einer Kanüle in der A. pulmocutanea aus (deren R. cutaneus ligiert wurde) mit einer Heparin-Ringer-Lösung durchspült wurden. Die dicht unter der Pleura verlaufenden Vv. pulmonales wurden mit einer Schere angeschnitten, um einen Abfluß zu schaffen. Auf diese Weise ließen sich auch in Ringer gelöste Pharmaka applizieren. Bei manchen Lungen war eine Durchspülung nicht möglich, da sie durch parasitäre Würmer (*Rhabdonema nigrovenosum* und *Gorgodera cynoides*) zu stark durchlöchert waren. - Eine Schlinge wurde an einen Glasstab mit Haken gehängt, die andere Schlinge an einen Haken befestigt; dieser hing am unteren Ende eines Fadens von 10 cm Länge, der an seinem anderen Ende an einem Stirnschreiber befestigt war.

Die Lungenspitze war mit einer Schlinge an einem Haken (Glasstab) starr befestigt. Die am Hilus angebrachte Schlinge war mittels eines Haltefadens mit einem Schreibhebel verbunden, der die Längenänderungen des Organes auf einem konventionellen Rußkymographion (Hebelübersetzung 9,5 : 1) isotonisch aufzeichnete. Bei richtiger Hebelstellung schrieb die Lunge auf dem Rußpapier annähernd horizontal. Die

richtige Ausbalancierung erfolgte durch Belastung mit 0,6 - 0,8 g. Höhere Belastung hemmte die Reaktionen des Präparates, vor allem wurde die Rückkehr zur Ausgangslage erschwert.

Die Aufzeichnung der Längenänderungen des Präparates erfolgte isotonisch mit einem Stirnschreiber auf dem Rußkymographion (Hebelübersetzung 9,5 : 1). Die Registriergeschwindigkeit betrug 0,06 Millimeter/Sekunde. 1 Strich auf der Zeitachse entsprach daher 30 Sekunden. Änderungen der Registriergeschwindigkeit wurden bei den betreffenden Abbildungen jeweils gesondert angegeben.

Das Präparat wurde ständig mit O_2 - angereicherter Ringerlösung (modifiziert nach B r e c h t) betropft, so daß es von einem geringen Flüssigkeitsfilm überzogen war. Eine Austrocknung, die ohne Bespülung bereits nach ca. 100 Sekunden begann, wurde vom Präparat nur kurze Zeit ertragen. Setzte dann rechtzeitig die Betropfung wieder ein, so reagierte das Präparat mit einem steilen Tonusanstieg. Wurde das Präparat während der Bestrahlung, wenn die Bestrahlungsdauer 60 Sekunden nicht überschritt, nicht betropft, so hatte dies keinen feststellbaren Einfluß auf den Bestrahlungseffekt.

Die Tropfenzahl wurde mit 60 Tropfen/Minute konstant gehalten. Diese Tropfenzahl ergab bei den vorliegenden Untersuchungen die günstigsten Effekte. Dabei traten Änderungen des osmotischen Druckes durch Verdunstung nicht auf. Mit Hilfe dieser von G a d d u m beschriebenen Übertropfmethode (B r e c h t und J e s c h k e) war es auch möglich, definierte Mengen von Wirkstoffen, die im Ringer gelöst waren, an die Lungenoberfläche zu bringen und nach Umschaltung auf Normalringer wieder auszuwaschen. Diese Untersuchungen werden später in einem gesonderten Abschnitt behandelt.

Die Ringerlösung floß von einem Vorratgefäß über einen normalen Glas-hahn durch einen dünnen Plastikschauch und tropfte über eine Ausflußkanüle (Kunststoffhalbmond) an den Aufhängefaden. Von dort tropfte die Lösung über die Lunge. Verwendet wurde bei allen Versuchen eine von B r e c h t und J e s c h k e (1961) angegebene modifizierte Ringer-Lösung mit

0,186 g KCl
6,722 g NaCl
0,199 g $CaCl_2$
pro Liter bei Zimmertemperatur

Die Lösung wurde mit Natriumphosphatpuffer auf pH 7,1 eingestellt und mit O_2 angereichert. Fehlen der O_2 -Zufuhr machte sich bald in Form von

14

Spontanunruhe und Nachlassen der Reaktionen auf Strahlenreize bemerkbar. Versuche mit Lösungen anderer Zusammensetzung brachten keine günstigeren Resultate. Das Präparat reagierte auf Änderungen des osmotischen Druckes der Tropflösung jeweils mit einem kurzen Tonusanstieg. Die Bestrahlungseffekte waren mit den modifizierten Lösungen geringer, außerdem nahm die Spontanunruhe der Präparate zu.

Geprüft wurden Lösungen mit:

I. a) 0,372 g KCl	II. a) 0,186 g KCl
6,722 g NaCl	6,722 g NaCl
0,199 g CaCl_2	0,400 g CaCl_2
b) 0,100 g KCl	b) 0,186 g KCl
6,722 g NaCl	6,722 g NaCl
0,199 g CaCl_2	0,100 g CaCl_2

Die Zahlen beziehen sich jeweils auf den Liter.

Änderungen des pH-Wertes im Bereich von pH 6,0 - 8,0 blieben ohne sichtbaren Einfluß. Bei konstanter Tropfenzahl spielte sich der Tonus des Präparates 10 - 30 Minuten nach der Aufhängung auf eine Horizontale ein, ungeachtet der ständigen rhythmischen Belastung durch die Betropfung. Eine Verringerung der Tropfenzahl führte zu einer Tonussenkung, eine Vermehrung der Tropfenzahl zu einer Tonussteigerung des Präparates. Dieser Befund steht in Einklang mit den Untersuchungen von J e s c h k e .

Das Präparat reagierte in der genannten Versuchsanordnung 2 - 3 Stunden gut auf Strahlung. Nach dieser Zeit zeigte sich teilweise eine zunehmende Spontanaktivität. Gleichzeitig ermüdete das Präparat zusehends. Eine Erholung ließ sich nicht erreichen und nachweisen.

Bestrahlt wurde mit einer Weichstrahlröhre mit Berylliumfenster (Siemens-Dermopan, 50 KV Scheitelspannung) ohne zusätzliche Filterung.

Die Variation der Dosisleistung erfolgte durch Veränderung des Fokusobjektabstandes. Die Einfallsdosisleistung wurde am Ort des Präparates mit einer Weichstrahlkammer gemessen. Die Dosen wurden von 10 R bis über 100 000 R bei einer Dosisleistung von 250 bis 20 000 R/min. variiert.

ERGEBNISSE

1. Typische Sofortreaktion der isolierten Froschlunge auf Röntgenbestrahlung

Zahlreiche Vorversuche haben ergeben, daß bei Dosisleistungen über 2 500 R/min und 1 bis 2 Minuten langer Bestrahlung bei 90 % aller untersuchten Präparate ein ausgeprägter Effekt erzielt wurde. An Hand eines typischen Beispielles, das in Abb. 3 dargestellt wird, sei der charakteristische Ablauf einer strahleninduzierten Sofortreaktion beschrieben:

Wurde ein Präparat bei annähernd konstantem Tonus mit Dosen und Dosisleistungen in diesem Bereich bestrahlt, so setzte nach einer Latenzzeit von wenigen Sekunden (in der Regel 4 - 30 sec.) und einer gelegentlichen vorübergehenden minimalen Kontraktur eine rasche Erschlaffung ein. - Als Latenzzeit wurde die Zeit zwischen Bestrahlungsbeginn und erster mechanisch registrierbaren Längenänderung bezeichnet. - Nach Bestrahlungsende erreichte die sich noch kurzzeitig darüber hinaus fortsetzende Erschlaffung ein Maximum, wurde dann aber sofort von einer meist steil ansteigenden Kontraktur gefolgt. Diese führte zu einer Verkürzung des Präparates weit über die Ausgangslage hinaus und erreichte nach ca. 3 - 5 Minuten ein Maximum. Im Laufe von ca. 6 - 15 Minuten nach Bestrahlungsende kehrte der Tonus des Präparates entweder zur Ausgangslage zurück, oder, was wesentlich häufiger der Fall war, zu einem geringfügig über der Ausgangslage liegenden höheren Tonusniveau.

Diese biphasische Sofortreaktion, bestehend aus unmittelbarer Erschlaffung und anschließender Kontraktur, sowie eine über lange Zeit anhaltende Residualkontraktur, wurde nach einem kräftigen Bestrahlungsimpuls bei der Mehrzahl der 163 bestrahlten Präparate und 854 Bestrahlungen ausgelöst. Form, Amplitude und Dauer dieser strahleninduzierten Tonusänderungen waren jedoch von Präparat zu Präparat und selbst bei wiederholter Bestrahlung am gleichen Präparat recht unterschiedlich.

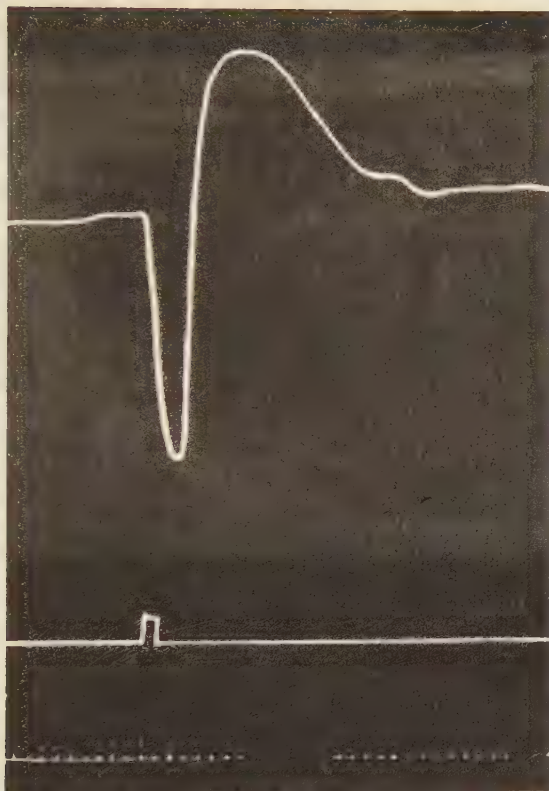


Abb. 3 (Präp. II / 16. 10. 1962)

- obere Linie: Schreibhebel für Präparatbewegungen
(Hebelübersetzung 1 : 9,5 Absolutlänge
des Präparates vor der Bestrahlung 8 mm)
- mittlere Linie: Bestrahlungsmarkierung (Dosis: 2 500 R
Dosisleistung: 5 000 R/min)
- untere Linie: Zeitschreibung (1 Strich = 30 Sekunden)

Fast unmittelbar nach Bestrahlungsbeginn steiler Tonusabfall bis zu einem Maximum vom 46 % der Ausgangslänge, das 60 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn (bzw. 30 Sekunden nach Bestrahlungsende) erreicht wird. Anschließend überschießende Kontraktur mit einem Maximum von 29 % der Ausgangslänge, 180 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn. Im Laufe der folgenden 5 Minuten allmähliche Erholung mit einer Residualkontraktur von 0,3 mm (4 % der Ausgangslänge).

2. Abweichungen vom typischen Bild

Ca. 7 % der bestrahlten Präparate reagierten nicht sichtbar auf Bestrahlung mit den in der Regel benutzten Dosen von 1 000 R bis 10 000 R bei Dosisleistungen von 1 000 R/min bis 20 000 R/min. Eine Ursache hierfür war nicht feststellbar.

Ca. 10 % der bestrahlten Präparate zeigten unter der Bestrahlung keine Erschlaffung, nach Aufhören der Strahleneinwirkung jedoch eine teilweise steil ansteigende Kontraktion. Diese Reaktionsweise trat in der Regel bei Präparaten auf, die schon bei der Aufhängung schlaff und gedehnt waren. Auch nach Erreichen einer höheren Tonuslage ließ sich durch erneute Bestrahlung keine Erschlaffung auslösen.

Bei ca. 17 % der bestrahlten Präparate trat keine überschießende Kontraktur anschließend an die Erschlaffung auf, wohl aber ein Tonusanstieg bis zum Ausgangsniveau.

Bei ca. 10 % der bestrahlten Präparate wurde durch die erste Bestrahlung eine starke Spontanaktivität ausgelöst, die ein Abgrenzen weiterer Bestrahlungseffekte nicht zuließ.

Ca. 21 % der Präparate wiesen schließlich primär eine derart ausgeprägte Spontanunruhe auf, daß sie für weitere Untersuchungen nicht verwertbar waren.

Zur Interpretation der aufgeführten Prozentzahlen muß erwähnt werden, daß oft mehrere vom normalen Bild abweichende Reaktionen am gleichen Präparat beobachtet wurden. Ein solches Präparat kann daher in mehreren Abschnitten angeführt sein.

Das Bemühen, eine quantitative Beziehung des Bestrahlungseffektes zu Dosis und Dosisleistung zu ermitteln, stieß auf folgende Schwierigkeiten:

- a) Wegen der außerordentlich unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit der Präparate war ein quantitativer Vergleich der Strahleneffekte der einzelnen Objekte untereinander sehr schwierig. Wie später gezeigt wird, wurden bedingt brauchbare Vergleiche dadurch gewonnen, daß alle Präparate zu Beginn jeder Bestrahlungsserie mit der gleichen Testdosis und -dosisleistung bestrahlt wurden und die Effekte auf weitere Bestrahlungen mit variierter Dosis und Dosisleistung in Prozenten der Testreaktion (d. h. der bei der Testbestrahlung erzielten Erschlaffung) ausgedrückt wurden.
- b) Es war natürlich von großem theoretischen und praktischen Interesse, die kleinste Dosis und Dosisleistung zu ermitteln, bei denen diese neuartige Strahlenreaktion auftrat. Da ein Großteil der Präparate

nach der Aufhängung am Kymographion spontane Tonusschwankungen aufwies, gerade diese Präparate sich aber in der Regel als relativ strahlenempfindlich erwiesen, war es häufig schwierig, die bei geringer Strahlenbelastung auftretenden Effekte von Spontanbewegungen abzugrenzen.

- c) Bei wiederholter Bestrahlung desselben Präparates änderte sich die Reagibilität des Präparates, so daß zunächst erst einmal diese durch wiederholte Bestrahlungen mit konstanter Dosis und Dosisleistung ermittelt werden mußte. Dann wurde versucht, Dosis- und Dosisleistungsabhängigkeiten durch wiederholte Bestrahlung des gleichen Präparates unter Berücksichtigung der variablen Strahlenempfindlichkeit zu untersuchen.

Bevor im Hauptteil der Arbeit die Abhängigkeit der Effekte von Dosisleistung, Bestrahlungsdauer und Dosis dargestellt werden, soll deshalb zunächst die Spontanaktivität des Präparates beschrieben werden. Bei besonders strahlenempfindlichen Präparaten mit spontanen Tonusschwankungen wurde versucht, die kleinste wirksame Dosis und Dosisleistung zu ermitteln.

Spontanaktivität des Präparates

Bei der Mehrzahl der untersuchten Präparate ließen sich spontane Tonusschwankungen beobachten. Steilheit, Amplitude und Frequenz dieser unkontrollierbaren Tonusänderungen waren in weiten Grenzen variabel und ohne Anhalt für eine Periodik. Die Amplitude der Spontanbewegungen lag gewöhnlich bei ca. 10 % der Ausgangslänge der Präparate, teilweise erreichte sie jedoch bis zu 80 % der Ausgangslänge. Einige Präparate zeigten schon wenige Minuten nach der Aufhängung starke rhythmische Kontraktionen und Erschlaffungen. Ca. 21 % der untersuchten Präparate wiesen derart heftige Spontanbewegungen vor, daß eine eindeutige Abgrenzung der Bestrahlungseffekte nur bei Bestrahlung mit sehr hohen Dosen und Dosisleistungen möglich war. Diese Präparate waren natürlich für exakte Untersuchungen nicht verwertbar, wie Abb. 4 zeigt:

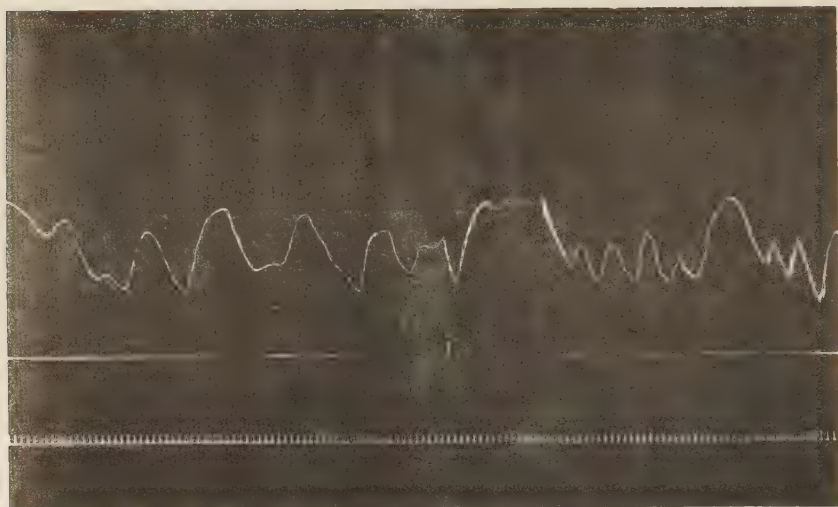


Abb. 4 (Präp. I / 12. 12. 1962)

Dosis: 2 500 R

Dosisleistung: 5 000 R/min

Spontanbewegungen eines Präparates über 80 Minuten (obere Linie). Die durch Bestrahlung mit 2 500 R bei einer Dosisleistung von 5 000 R/min hervorgerufene Erschlaffung mit anschließender Kontraktion läßt sich nur schwer von den spontanen Tonusschwankungen abgrenzen. Lediglich das über ca. 8 Minuten andauernde Kontrakturplateau fällt gegenüber den rascher aufeinanderfolgenden Spontanschwankungen auf.

Bei ca. 10 % der untersuchten Präparate wurde eine gesteigerte Spontanaktivität erst durch ein- oder mehrfache Bestrahlungsreize (vor allem im Dosisleistungsbereich um und unter 1 000 R/min) ausgelöst. Diese Beobachtung stand in Einklang mit Untersuchungen von Hug und Schliep, die an Nerv-Muskel-Präparaten von Anneliden durch schwache Röntgen-Strahlendosen ausgelöste spontanrhythmische Kontraktionen fanden. In der Diskussion soll auf diesen Punkt näher eingegangen werden.

Ermittlung der Schwellenwerte von Dosis und Dosisleistung bei
besonders strahlenempfindlichen Präparaten mit spontanen
Tonusschwankungen

Von besonderem theoretischen und praktischen Interesse vor allem im Hinblick darauf, welche Dosen und Dosisleistungen funktionelle Störungen an inneren Organen hervorrufen können, war die Ermittlung der kleinsten Dosis und Dosisleistung, bei denen noch eine Sofortreaktion zu beobachten war.

Die in Abb. 5 dargestellte Kurve zeigt strahleninduzierte Sofortreaktionen des empfindlichsten Präparates, das bei den vorliegenden Untersuchungen beobachtet werden konnte.



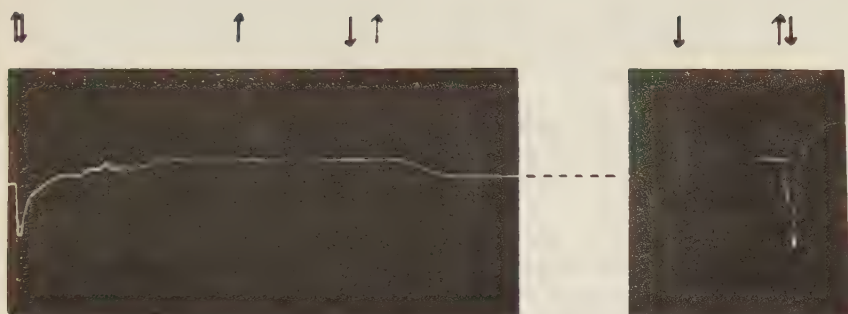
Abb. 5 (Präp. I / 21. 11. 1962)

obere Linie:	Schreibhebel für Präparatbewegungen (Hebelübersetzung 1 : 10)
mittlere Linie:	Bestrahlungsmarkierung
untere Linie:	Zeitschreibung (1 Strich = 30 Sekunden)
1. Bestrahlung:	2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung:	42 R bei 250 R/min DL
3. Bestrahlung:	21 R bei 250 R/min DL
4. Bestrahlung:	10,5 R bei 250 R/min DL

Bei Bestrahlung mit einer Dosis von 2 500 R bei 5 000 R/min Dosisleistung (1. Pfeil) kommt es nach ca. 6 Sekunden Latenz zu einer steilen, ausgeprägten Erschlaffung mit einer nachfolgenden gleichfalls steilen Kontraktur über das Ausgangsniveau hinaus. Auf die weiteren jeweils kurzen Bestrahlungsimpulse (2. - 4. Pfeil) erfolgt bei dem offensichtlich sehr strahlenempfindlichen Präparat nach 20 - 25 Sekunden Latenz ein flacher, kurzer Tonusabfall, der bei der 3. Bestrahlung (21 R bei 250 R /min DL) gegenüber den Spontانبewegungen des Präparates nur schwer abgrenzbar ist.

Mit Absicht wurde als Beispiel Abb. 5 gewählt. Das geübte Auge glaubt die nach charakteristischer Latenzzeit einsetzende Erschlaffungszacke in Form und Dauer von den Spontanschwankungen unterscheiden zu können, insbesondere wegen des steileren Abfalles. Signifikant ist dieser Befund jedoch nicht. Daher wurde bei insgesamt 9 Bestrahlungen mit Dosen unter 100 R bei einer Dosisleistung von 250 R/min nach einer Minute, also zu einem Zeitpunkt, an dem eine manifeste Erschlaffung zu erwarten war, gemessen, ob der Tonus niedriger oder nicht niedriger war als zur Zeit des Bestrahlungsbeginnes. An diesen Präparaten ließ sich so zeigen, daß bei 8 Bestrahlungen der Tonus niedriger war, als zu Bestrahlungsbeginn. Bei einem Präparat befand sich der Tonus zum Zeitpunkt der Messung nach einer vorangegangenen Erschlaffung bereits wieder im Anstieg. Der Effekt lag mit 89 % also weit über 50 %. Bei diesen Präparaten konnte angenommen werden, daß sie bereits auf Dosen der Größenordnung unter 100 R reagierten. Die meisten Präparate zeigten allerdings erst in einem wesentlich höheren Dosisbereich registrierbare Bestrahlungsreaktionen. Da vor der ersten Bestrahlung keine Aussage über die Strahlenempfindlichkeit des Präparates möglich war und andere Vergleichsmöglichkeiten der Bestrahlungseffekte verschiedener Präparate nicht bekannt waren, wurde jedem Präparat als erste Bestrahlung eine bei allen Präparaten gleiche Testbestrahlung von 2 500 R bei einer Dosisleistung von 5 000 R/min appliziert. Die Größe der Erschlaffung auf diese Testbestrahlung hin wurde gleich 100 % gesetzt und so ein relativer Maßstab für quantitative Untersuchungen geschaffen. Eine mögliche Sensibilisierung des Präparates durch die Testbestrahlung wurde vorerst nicht berücksichtigt.

Abb. 6 stellt ein Beispiel zur Ermittlung der niedrigsten noch wirksamen Dosisleistung dar.



1. Bestrahlung	2. Bestrahlung	3. Bestrahlung	4. Bestrahlung
Dosis: 2 500 R	Dosis: 100 R	Dosis: 3 500 R	Dosis: 20 000 R
DL: 5 000 R/min	DL: 50 R/min	DL: 250 R/min	DL: 20 000 R/min
Schreibgeschwindigkeit:	Schreibgeschwindigkeit:	Schreibgeschwindigkeit:	Schreibgeschwindigkeit:
0,06 mm/sec.	0,3 mm/sec.	0,3 mm/sec.	0,06 mm/sec.

Die nach oben gerichteten Pfeile bezeichnen den Bestrahlungsbeginn, die abwärts gerichteten Pfeile das Ende der jeweiligen Bestrahlung.

Abb. 6 (Präp. I / 19. 7. 1963)

Auf Bestrahlung mit einer Dosis von 2 500 R bei 5 000 R/min Dosisleistung nach ca. 6 Sekunden Latenz steil abfallende Erschlaffung, anschließend Kontraktion über das Ausgangsniveau. Vor Beginn der 2. Bestrahlung wird die Umlaufgeschwindigkeit der Kymographiontrommel auf 0,3 mm/sec (vorher 0,06 mm/sec) erhöht, um die Latenzzeit exakter untersuchen zu können. Auf 100 R bei einer Dosisleistung von 50 R/min keine Reaktion. Auf 3 500 R bei einer DL von 250 R/min erfolgt 15 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn ein deutlich erkennbarer Tonusabfall. Unter Berücksichtigung der Latenzzeit muß also bereits eine Dosis unter 60 R wirksam sein. Die Erschlaffung hält während der gesamten Bestrahlungsdauer von 15 Minuten an.

Als niedrigste wirksame Dosis wurden bei den vorliegenden Untersuchungen 10 R bei einer Dosisleistung von 250 R/min ermittelt (s. Abb. 5). Dabei war die Strahlenexpositionszeit mit 2,5 Sekunden erstaunlich kurz. 250 R/min erwiesen sich als die niedrigste wirksame Dosisleistung. Diese Werte dürften jedoch keine absoluten Grenzwerte weder in Bezug auf die Dosis, noch auf die Dosisleistung darstellen.

An den in diesem Abschnitt besprochenen Abbildungen sollen noch einige wichtige Beobachtungen erwähnt werden, die später ausführlicher beschrieben werden:

- a) bei gleicher Dosis war die Amplitude der Erschlaffung bei höherer Dosisleistung augenfällig größer als bei der niederen Dosisleistung
- b) der Tonusabfall auf höhere Dosisleistungen erfolgte steiler als auf schwächere Dosisleistung
- c) die Latenzzeit war bei der höheren Dosisleistung in der Regel um mehrere Sekunden kürzer.

Änderung der Reagibilität bei wiederholter Bestrahlung

Obwohl bei dem biphasischen Strahleneffekt die der Erschlaffung folgende Kontraktur an vielen Präparaten das ausgeprägtere Phänomen sowohl in Bezug auf die Maximalamplitude als auch auf die Dauer der Tonusänderung war, erwies es sich als wesentlich schwieriger, die Kontraktur quantitativ auszuwerten, als die Erschlaffungszacke. Bei 66 % der bestrahlten Präparate ließ sich nach Absetzen der Bestrahlung eine überschießende Kontraktur (d. h. über die Ausgangslage des Tonus vor Beginn der Bestrahlung) beobachten.

Die Betrachtung der zahlreichen Bestrahlungsserien mit Bestrahlungsimpulsen jeweils gleicher Dosis zeigte, daß sowohl Erschlaffungs- als auch Kontraktionszacken bei aufeinanderfolgenden Bestrahlungen ihre Größe änderten. Beide Effekte erschöpften sich schließlich. Dazwischen kam es aber auch gelegentlich zu einer Verstärkung des einen oder des anderen Effektes.

Grundsätzlich kam es bei allen untersuchten Präparaten bei wiederholter Bestrahlung zu einer Abnahme der Strahlenwirkung, insbesondere des Erschlaffungseffektes. Obwohl sich die Reagibilität gegenüber wiederholter Bestrahlung hinsichtlich der Amplitude der Erschlaffungszacke von Objekt zu Objekt in recht unterschiedlicher Weise ändert, konnte bei zahlreichen Präparaten ein Gang beobachtet werden, der dem in Abbildung 9 (Diagramm I) 24

dargestellten Kurvenverlauf entsprach. Die Amplitude der Erschlaffung wurde, abgesehen von einer häufig auftretenden Verstärkung bei der 2. Bestrahlung, einheitlich ständig geringer, bis das Präparat kaum noch oder in manchen Fällen überhaupt nicht mehr auf Bestrahlungsreize reagierte. Als Ermüdung wird daher in der Folge die Verringerung der Erschlaffungszacke auf wiederholte Bestrahlungen mit gleicher Dosis und Dosisleistung bezeichnet.

Zur Bestimmung der Ermüdbarkeit der Strahlenwirkung wurden Bestrahlungsserien mit jeweils 6 - 8 Einzelbestrahlungen durchgeführt. Dabei wurde das gleiche Präparat bei konstant gehaltener Dosis und Dosisleistung in regelmäßigen Zeitabständen so lange bestrahlt, bis kaum noch eine Erschlaffung auftrat. Die Dosis von 5 000 R pro Einzelbestrahlung blieb bei allen Bestrahlungen konstant. Für die Bestrahlungsserien mit verschiedenen Dosisleistungen mußten allerdings mehrere Präparate verwendet werden, da jedes Präparat nach 6 - 8 Einzelbestrahlungen irreversibel geschädigt und nicht mehr verwendbar war. Es war daher nicht möglich, am gleichen Präparat eindeutige Aussagen über Dosisleistungsabhängigkeiten quantitativ zu fassen. Um einen Maßstab zum Vergleich der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Präparate auf einen definierten Bestrahlungsreiz zu erhalten, wurde zu Beginn einer jeden Bestrahlungsserie eine Testbestrahlung mit 5 000 R bei einer Dosisleistung von 5 000 R/min durchgeführt. Die dabei erzielte Erschlaffung in Millimeter wurde gleich 100 % gesetzt. Im Diagramm I (Abb. 9) wurden die absoluten Längenänderungen der Präparate in Prozent des Testwertes gegen die Dosis aufgetragen. Die Abb. 7 und 8 zeigen die Bestrahlungsserien I und II, deren Meßwerte im Diagramm I dargestellt sind.

Für die Abb. 7 und 8 gilt:

obere Linie:	Zeitschreibung (1 Strich = 30 Sekunden)
mittlere Linie:	Bestrahlungsmarkierung
untere Linie:	Schreibhebel für Präparatbewegungen (Hebelübersetzung 1 : 10)

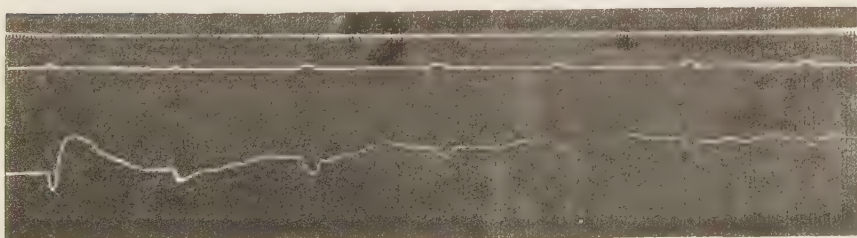


Abb. 7 (Präp. IV / 19. 7. 1963)

- | | |
|----------------------|-----------------------------|
| 1. Bestrahlung: | Testbestrahlung |
| 2. Bestrahlung: | 5 000 R bei 10 000 R/min DL |
| 3. - 7. Bestrahlung: | 5 000 R bei 2 500 R/min DL |

Der Erschlaffung auf die Testbestrahlung folgt eine überschießende Kontraktur. Die zum Vergleich interponierte 2. Bestrahlung (5 000 R bei 10 000 R/min DL) bewirkt eine geringere Erschlaffung als die 1. und 3. Bestrahlung, obwohl bei diesen Bestrahlungen die Dosisleistung schwächer ist. Bei den weiteren Bestrahlungen wird die Erschlaffungszacke immer kleiner. Gleichzeitig ist eine geringe Zunahme der Residualkontraktur erkennbar.

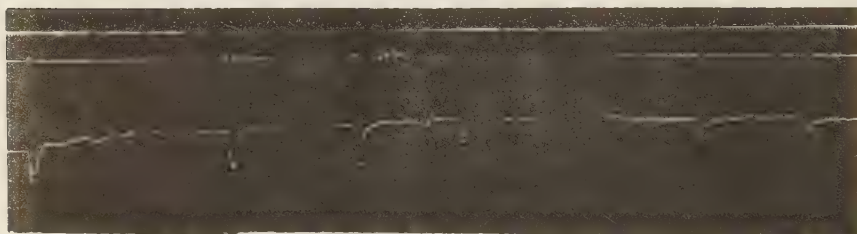


Abb. 8 (Präp. III / 19. 7. 1963)

Bestrahlungsserie mit 5 000 R bei einer Dosisleistung von 5 000 R/min.

Nach einer Zunahme des Erschlaffungseffektes bei der 2. Bestrahlung wird die Erschlaffungszacke bei jeder weiteren Bestrahlung kleiner. Außerdem kommt es zu einem allmählichen Anstieg der Residualkontraktur.

Die unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Dosisleistungen bei gleicher Dosis in Bezug auf die Ermüdbarkeit des Erschlaffungseffektes wurde in Abbildung 9 (Diagramm I) gegenübergestellt.

- | | |
|-----------|--|
| Kurve I | (lang-kurz-gestrichelt): |
| | 5 000 R bei 2 500 R/min Dosisleistung |
| Kurve II | (durchgezogen) |
| | 5 000 R bei 5 000 R/min Dosisleistung |
| Kurve III | (kurzgestrichelt) |
| | 5 000 R bei 10 000 R/min Dosisleistung |
| Kurve IV | (gepunktet) |
| | 5 000 R bei 20 000 R/min Dosisleistung |

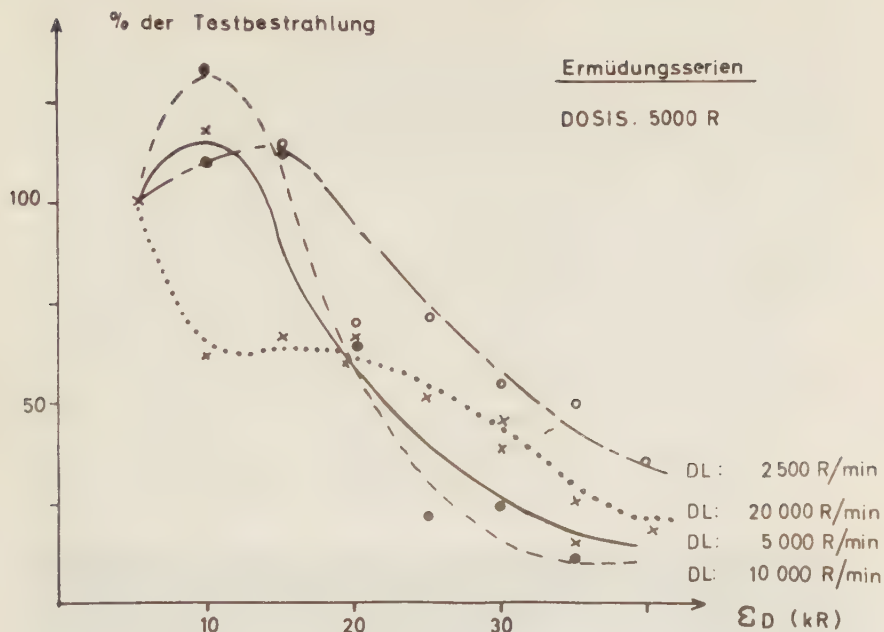


Abb. 9 (Diagramm I)

Abszisse: Gesamtdosis

Ordinate: Längenänderung in % der Testbestrahlung

Bei den Kurven I, II und III kommt es gemessen an der Amplitude der Erschlaffungszacke der Testbestrahlung, bei der ersten der Testbestrahlung folgenden Bestrahlung zu einer Vergrößerung des Effektes und dann zu einer annähernd exponentiell verlaufenden Ermüdung. Der Kurvenverlauf im Diagramm zeigt, daß hinsichtlich Stimulation und Ermüdung die höhere Dosisleistung eine größere Wirksamkeit hat. Eine Ausnahme bildet Kurve IV. Hier wird mit der 1. Bestrahlung (Testbestrahlung) die stärkste Erschlaffung erzielt. Die Amplitude der Erschlaffungszacke bei der Testbestrahlung wird bei den folgenden Bestrahlungen trotz wesentlich höherer Dosisleistung nicht mehr erreicht.

Bei allen untersuchten Präparaten kam es im Laufe einer Bestrahlungsserie zu einer Verringerung des Erschlaffungseffektes. Häufig wurde jedoch zu Beginn einer Bestrahlungsserie, in der Regel bei der 2. Einzelbestrahlung, eine Vergrößerung der Amplitude der Erschlaffungszacke beobachtet. Bei der Beurteilung der Strahlenwirkung ergab sich daher die Notwendigkeit, die Stellung der Einzelbestrahlung in einer Bestrahlungsserie zu berücksichtigen. Eine stimulierende Wirkung der ersten Bestrahlung ließ sich besonders häufig im mittleren Dosisleistungsbereich (1 000 - 5 000 R/min) beobachten.

Abb. 10 zeigt einen Ausschnitt mit den 4 ersten Bestrahlungen einer Bestrahlungsserie, bei der pro Bestrahlungsimpuls 500 R bei jeweils konstanter Dosisleistung von 1 000 R/min appliziert wurden.

Für Abb. 10 sowie für die Betrachtung aller folgenden Kurven gilt:

- obere Linie: Schreibhebel für Präparatbewegungen
(Hebelübersetzung 9,5 : 1)
- mittlere Linie: Bestrahlungsmarkierung
- untere Linie: Zeitschreibung (1 Strich = 30 Sekunden)

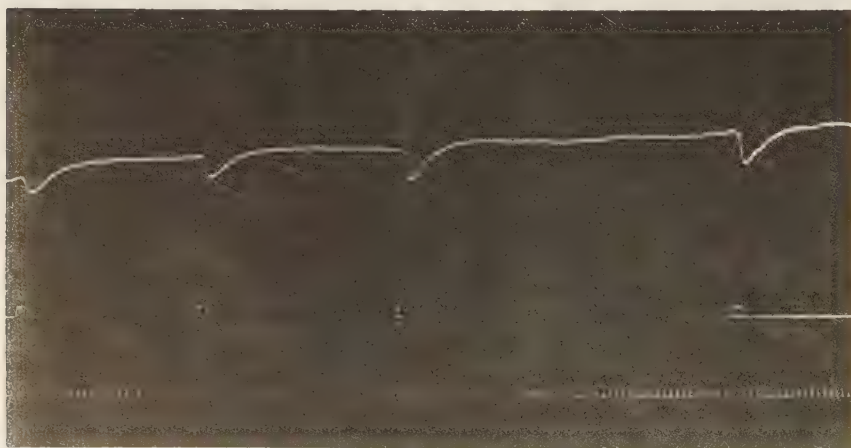


Abb. 10 (Präp. 1 / 17. 9. 1962)

4 Einzelbestrahlungen mit 500 R pro Bestrahlungsimpuls bei konstanter Dosisleistung von 1 000 R/min.

Die Amplitude der Erschlaffungszacke nimmt bei jedem neuen Bestrahlungsimpuls mit konstant gehaltener Dosis und Dosisleistung bis zur 4. Einzelbestrahlung zu. Von der 5. Bestrahlung an

kommt es jedoch auch bei diesem Präparat zu einer progredienten Verringerung des Erschlaffungseffektes. Auf dem oben abgebildeten Ausschnitt aus der Bestrahlungskurve sind nur die ersten 4 Einzelbestrahlungen dargestellt. Nach jedem Bestrahlungsimpuls ist eine Tonuserhöhung gegenüber dem Ausgangstonus vor der jeweiligen Einzelbestrahlung erkennbar. Eine Erholung des Tonus ist nicht erkennbar. Dadurch bekommt die Tonuserhöhung einen stufenartigen Charakter. Die ausgeprägteste Stufe zeigt sich beim ersten Bestrahlungsimpuls.

Bestrahlungsserien mit 5 000 R bei einer Dosisleistung von 20 000 R/min ließen, wie aus dem Verlauf der Kurve IV in Abb. 9 ersichtlich, gegenüber den in den Kurven I, II und III dargestellten Ermüdungsserien mit gleicher Dosis ein abweichendes Verhalten erkennen. Es wäre zu erwarten gewesen, daß die sehr hohe Dosisleistung von 20 000 R/min einen besonders starken Stimulations- und Ermüdungseffekt der Erschlaffung haben würde. Die Amplituden der Erschlaffungszacken lagen bei Kurve IV jedoch wesentlich unter dem Testwert, der mit der schwächeren Dosisleistung (5 000 R/min) erzielt worden war. Der schwächere Erschlaffungseffekt und die fehlende Stimulation trotz höherer Dosisleistung wiesen auf einen neuen Parameter hin, der die Strahlenwirkung zusätzlich beeinflusste. Offenbar war die Bestrahlungsdauer von 15 Sekunden zu kurz, um einen bei dieser hohen Dosisleistung möglichen stärkeren Erschlaffungseffekt zu erzielen. Um die für eine bestimmte Dosisleistung mögliche maximale Erschlaffung des Präparates zu erhalten, war in der Regel eine Mindestbestrahlungsdauer von etwa 30 Sekunden erforderlich.

Die Verringerung der Erschlaffung im Laufe einer Bestrahlungsserie erwies sich als irreversibel. Eine Erholung des Erschlaffungseffektes bei Bestrahlung mit gleicher Dosis und Dosisleistung ließ sich in keinem Fall feststellen. Der Grad der Ermüdbarkeit des Erschlaffungseffektes war bei gleicher Dosis abhängig von der Dosisleistung, wobei hinsichtlich Stimulation und Ermüdung die höhere Dosisleistung die größere Wirksamkeit hatte. Eine Ausnahme bildete lediglich der Dosisleistungsbereich um 1 000 R/min, in dem bei Bestrahlungsserien mit konstanter Dosis und Dosisleistung Zunahmen des Erschlaffungseffektes bis zum 4. Bestrahlungsimpuls beobachtet werden konnten (Abb. 10). Auch bei diesen Bestrahlungsserien kam es dann jedoch bei weiteren Bestrahlungsimpulsen zu einer progredienten Verkleinerung der Erschlaffungszacke.

Gegenüber dem relativ einheitlich abnehmenden Erschlaffungseffekt zeigte die der Erschlaffung folgende Kontraktur ein außerordentlich variables Ver-

halten. Die Ausmessung sowohl der Maximalamplitude als auch der Fläche unter der Kontraktionszacke ließ keine Gesetzmäßigkeit in der Beziehung zwischen Effektgröße und Sequenz der Bestrahlungsimpulse erkennen, außer der einer Erschöpfung mit gelegentlicher intermittierender Effektsteigerung.

Bei 66 % der bestrahlten Präparate kam es im Anschluß an die nach dem ersten Bestrahlungsimpuls auftretende Erschlaffungszacke zu einer überschießenden Kontraktur, während in weiteren 17 % der Tonus lediglich wieder bis zur Ausgangshöhe vor der Bestrahlung anstieg. Die Hauptformen, in denen sich die überschießende Kontraktur anschließend an die Erschlaffungszacke nach dem ersten Bestrahlungsimpuls während der Bestrahlungsserien beobachten ließ, kommen in den Abb. 13, 15, 18, 22 und 23 zur Darstellung. Die Amplitude der Kontrakturzacke kann im Laufe einer Bestrahlungsserie einmal bei konstanter Dosis und variierteter Dosisleistung (s. Abb. 18), zum anderen aber auch bei konstanter Dosisleistung und variierteter Dosis (s. Abb. 13) bei progredienter Verringerung der Amplitude der Erschlaffungszacke nach jedem neuen Bestrahlungsimpuls zunehmen. Eine beginnende Erschöpfung des Kontraktionseffektes zeichnet sich erst bei den jeweils letzten Bestrahlungsimpulsen in den Abb. 13 und 18 ab.

Unabhängig von Höhe und Variationsmodus der Dosisleistung ist auch der umgekehrte Vorgang, die Verringerung der Amplitude der Kontrakturzacke nach jedem neuen Bestrahlungsimpuls, möglich (s. Abb. 23). Bezüglich der Amplitude sowohl der Erschlaffungs- als auch der Kontrakturzacke ist hier die größere Wirksamkeit der stärkeren Dosis bei höherer Dosisleistung im Vergleich zur Testbestrahlung mit schwächerer Dosis und Dosisleistung augenfällig.

Eine dritte Variante läßt sich an Hand von Abb. 22 beschreiben. Während die Testbestrahlung keine überschießende Kontraktur bewirkt, kommt es beim ersten Bestrahlungsimpuls mit 10 kR bei einer Dosisleistung von 20 kR/min nach der Erschlaffungszacke zu einer deutlich ausgeprägten Kontraktur über das Ausgangsniveau des Tonus vor Bestrahlungsbeginn. Die weiteren Bestrahlungsimpulse mit schwächeren Dosisleistungen lassen bei progredienter Verringerung der Amplituden der Erschlaffungszacken keine überschießende Kontraktur mehr erkennen.

Eine vierte, besonders häufig beobachtete Möglichkeit des Auftretens der überschießenden Kontraktur unmittelbar nach der initialen Erschlaffung nach einem Bestrahlungsimpuls kommt in Abb. 15 zur Darstellung. Während es bei den bisher in diesem Zusammenhang angeführten Kurven im Laufe von 5 bis 10 Minuten nach Erreichen der Maximalamplitude der Kontraktionszacke zu einer mehr oder minder vollständigen Erholung des Tonus bis zum Ausgangsniveau kommt, bleibt hier nach der ersten Bestrahlung eine Residualkontraktur bestehen. Die weiteren Bestrahlungs-

impulse treffen nun ein Präparat, das wesentlich stärker kontrahiert ist, als vor Beginn der Bestrahlungsserie.

Eine derartige Residualkontraktur trat bei 53 % aller bestrahlten Präparate auf. War die Erholung des Tonus bis zum Ausgangstonus vor der Bestrahlung nach jedem neuen Bestrahlungsimpuls mit überschießender Kontraktur nach der Erschlaffungszacke unvollständig, so konnte bei steigender Gesamtdosis ein stufenförmiger Tonusanstieg durch Akkumulation der Residualkontraktur registriert werden (s. Ab. 8, 10, 11, 13). Infolge der zunehmenden Ermüdung der Präparate wurden, abgesehen von gelegentlichen Effektsteigerungen, die Stufen des Tonusanstiegs nach mehreren Bestrahlungsimpulsen immer niedriger.

Während bei den bisher beschriebenen Präparaten der Tonusanstieg jeweils erst auf eine bereits unter der Bestrahlung einsetzende mehr oder minder starke Erschlaffung folgte, stellt Abbildung 11 einen Extremfall dar, bei dem unter Bestrahlung praktisch keine Reaktion, nach der Bestrahlung jedoch ein deutlicher Tonusanstieg festzustellen war.

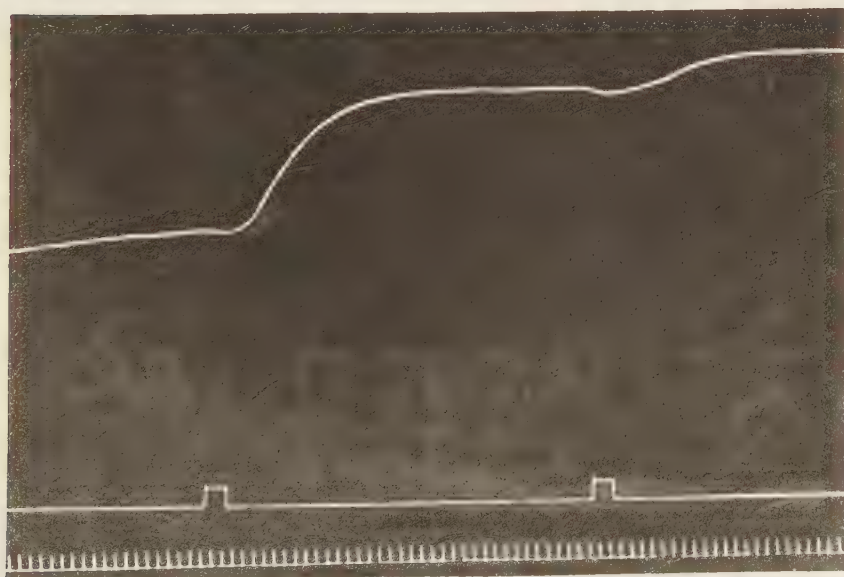


Abb. 11 (Präp. I / 18. 1. 1963)

1. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL

Während der Bestrahlung von immerhin einer Minute Dauer mit der relativ hohen Dosisleistung reagiert das Präparat praktisch überhaupt nicht. Jeweils 20 Sekunden nach Absetzen der Bestrahlung kommt es zu einem deutlichen Tonusanstieg, der nach ca. 5 Minuten beendet ist und in ein Plateau übergeht. Eine Erholung des Tonus erfolgt nicht - es bleibt eine Residualkontraktur, die stufenförmig zunimmt.

Für die Ermittlung der Residualkontraktur und ihrer Zunahme mit der Dosis konnten natürlich nur Präparate ausgewertet werden, bei denen die mittlere Tonuslage vor der Bestrahlung hinreichend konstant war. Wie die Kurven der Abb. 8, 10, 11, 13 und 15 zeigen, waren sowohl die prozentuale Erhöhung des Tonus wie der Anstieg mit der Dosis und der erreichte Endwert außerordentlich variabel. Im ganzen war aber eine mit der Dosis ansteigende Verkürzung zu beobachten. Wie später in der Diskussion gezeigt wird, konnte hinsichtlich der Residualkontraktur eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Verhalten von Muskelpräparaten niederer Tiere beobachtet werden. Die vorliegenden Beobachtungen ließen sich jedoch infolge der Inkonstanz ihres Auftretens und der starken Variabilität des Effektes schlechter auswerten.

Der Einfluß der Dosis auf den Erschlaffungseffekt

Bei den vorliegenden Untersuchungen trat die Beeinflußbarkeit der Amplitude der Erschlaffungszacke von der Dosis des Bestrahlungsimpulses weniger in den Vordergrund. Daher ist der folgende Abschnitt sehr kurz gehalten. Abgesehen von der unterschiedlichen Ansprechbarkeit der einzelnen Präparate auf Röntgenstrahlung, die einen Vergleich der Präparate untereinander sehr erschwerte, wiesen die bisher beschriebenen Untersuchungen mehr auf die Dosisleistung als Hauptfaktor zur Erzielung eines maximalen Erschlaffungseffektes hin, sofern die erforderliche Mindestbestrahlungsdauer gewährleistet war. Lediglich bei einigen Bestrahlungsserien mit sehr schwachen Dosisleistungen (s. Abb. 12 und Abb. 15) konnte eine gewisse Abhängigkeit der Amplitude und Fläche der Erschlaffungszacke von der Dosis festgestellt werden. Diese Beobachtungen waren jedoch nicht immer reproduzierbar und daher zur quantitativen Auswertung nicht verwendbar.

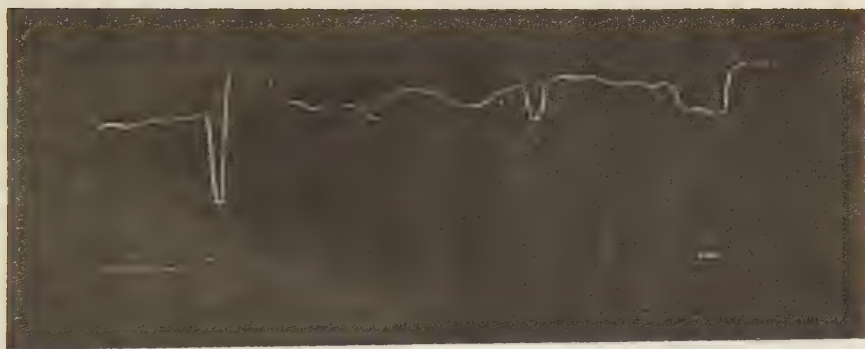


Abb. 12 (Präp. II / 16. 10. 1962)

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 125 R bei 250 R/min DL
3. Bestrahlung: 250 R bei 250 R/min DL
4. Bestrahlung: 500 R bei 250 R/min DL

Die Testbestrahlung ergibt bei dem sehr strahlenempfindlichen Präparat eine starke Erschlaffung. Auf 125 R bei 250 R/min Dosisleistung ist die Erschlaffungszacke wesentlich kürzer und flacher (14 % des Testwertes). 250 R beim dritten Bestrahlungsimpuls bewirken bei gleicher Dosisleistung bereits eine wesentlich stärkere Erschlaffung (39 % des Testwertes). Auf 500 R bei der vierten Bestrahlung kommt es jedoch zu einem wesentlich geringeren und flacheren Tonusabfall (6 % des Testwertes), als nach dem bisherigen Kurvenverlauf anzunehmen ist. Nach Absetzen der Bestrahlung folgt der Erschlaffung hier eine sehr steil ansteigende starke Kontraktur über die Ausgangslage hinaus.

Bis zum Dosisleistungsbereich von 2 500 R/min konnte noch relativ häufig ein Einfluß der Höhe der Dosis pro Bestrahlungsimpuls auf die Amplitude der Erschlaffungszacke beobachtet werden. Möglicherweise bestand auch ein Zusammenhang mit der Mindestbestrahlungsdauer, die zur Erzielung des für eine bestimmte Dosisleistung maximal möglichen Erschlaffungseffektes notwendig war. Diese war im unteren Dosisleistungsbereich höher, als bei Dosisleistungen über 2 500 R/min. Bei Bestrahlung mit höheren Dosisleistungen als 2 500 R/min war jedoch der Ermüdungsfaktor wesentlich stärker mitbestimmend für die Amplitude der Erschlaffungszacke, so daß eine mögliche Dosisabhängigkeit nicht zur Darstellung kam (Abb. 13).

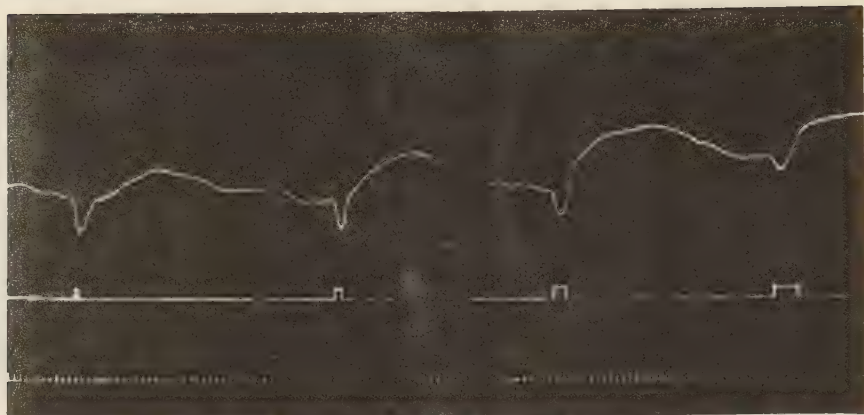


Abb. 13 (Präp. III / 17. 9. 1962)

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 10 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 5 000 R bei 10 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 10 000 R bei 10 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 20 000 R bei 10 000 R/min DL

Abb. 13 zeigt vier Bestrahlungsimpulse mit konstanter Dosisleistung von 10 000 R/min, von denen der erste Bestrahlungsimpuls mit der schwächsten Dosis den stärksten Erschlaffungseffekt bewirkt. Trotz jeweils verdoppelter Dosis nimmt die Amplitude der Erschlaffungszacke immer mehr ab, während sich die der Erschlaffung folgende Kontraktur verstärkt. Infolge unvollständiger Erholung des Tonus kommt es zu einer stufenförmigen Zunahme der Residualkontraktur.

Grundsätzlich ließ sich an Hand der vorliegenden Beobachtungen sagen, daß eine bestimmte Dosis pro Bestrahlungsimpuls einen um so stärkeren Erschlaffungseffekt ausübte, je höher die dafür aufgewendete Dosisleistung war.

Versuche zur Ermittlung der Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Dosisleistung

Aus den bisher erwähnten Untersuchungen ergaben sich Hinweise auf die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Röntgenbestrahlung hinsichtlich des Erschlaffungseffektes von der Dosisleistung. Diese Beziehungen wurden

durch Bestrahlungsserien mit konstanter Dosis bei steigenden und fallenden Dosisleistungen systematisch geprüft. Zu den jeweils konstanten Dosen von 250 R, 1 000 R, 2 500 R, 5 000 R und 10 000 R wurden mehrere Bestrahlungsserien mit gleichartig variierten Dosisleistungen durchgeführt, um Anhaltspunkte für eine möglicherweise quantitativ faßbare Beziehung der Strahlenwirkung zur Dosisleistung zu erhalten. Als Bestrahlungseffekt wurde die Erschlaffung des Präparates unter oder unmittelbar nach dem Bestrahlungsreiz bezeichnet.

In der Regel ließen sich bei Bestrahlung mit Dosisleistungen über 2 500 R/min eindeutige und gut reproduzierbare Erschlaffungen der isolierten Froschlunge während oder unmittelbar nach der Bestrahlung erzielen. Abbildung 14 zeigt die Wirkung einer Dosis von jeweils 5 000 R pro Einzelbestrahlung bei variierteter Dosisleistung an einem sehr strahlenempfindlichen Präparat. In ähnlicher Weise, wenn auch nicht immer mit so starken und gut abgrenzbaren Erschlaffungen, reagierten 63 % der untersuchten Präparate auf Röntgenbestrahlung.

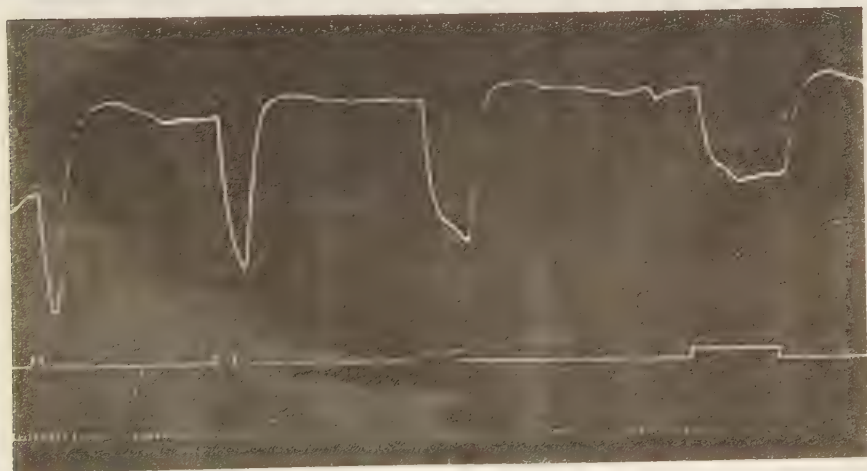


Abb. 14 (Präp. II / 26. 9. 1962)

1. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 5 000 R bei 2 500 R/min DL
3. Bestrahlung: 5 000 R bei 1 250 R/min DL
4. Bestrahlung: 5 000 R bei 625 R/min DL

Die erste Bestrahlung bewirkt nach einer Latenz von 10 Sekunden eine steil abfallende Erschlaffung des Präparates. Die Erschlaffung hält über die Bestrahlungsdauer hinaus an. Nach Absetzen der Bestrahlung kommt es zu einer steil ansteigenden Kontraktion des Präparates weit über die Ausgangslage des Tonus vor der Bestrahlung hinaus. Im Laufe der nächsten 5 Minuten löst sich der kontraktile Tonus etwas, es erfolgt jedoch keine Rückkehr zur Ausgangslage vor der Bestrahlung. Mit dieser Residualkontraktur wird eine neue Ausgangslage des Tonus für die weiteren Bestrahlungen geschaffen. Die 2. Bestrahlung bewirkt ebenfalls eine unter der Bestrahlung anhaltende Erschlaffung, die trotz der schwächeren Dosisleistung (2 500 R/min) stärker ausgeprägt ist, als die Erschlaffungszacke bei der ersten Bestrahlung. Allerdings beginnt hier nach 100 Sekunden Bestrahlungsdauer der Tonusabfall etwas abzuflachen. Möglicherweise ist der stärkere Erschlaffungseffekt auf eine Stimulierung des Präparates durch die erste Bestrahlung zurückzuführen. Auch bei der 3. und 4. Bestrahlung hält die Erschlaffung während der gesamten Bestrahlungsdauer an. Der Tonusabfall erfolgt hier jedoch nicht gleichmäßig steil, sondern weist eine kleine Stufe auf. Die Amplitude der Erschlaffungszacke ist geringer, als bei den ersten beiden Bestrahlungen, ebenso nimmt die Steilheit des Tonusabfalles ab. Nach jeder bestrahlungsbedingten Erschlaffung kommt es zu einem steilen Tonusanstieg über die Ausgangslage hinaus. Die Erholung des Tonus ist stets unvollständig, so daß sich eine stufenförmig ansteigende Residualkontraktur abzeichnet.

Um die Erschlaffungszacken der gleichartigen, aber an verschiedenen Präparaten mit wechselnder Strahlenempfindlichkeit durchgeführten Bestrahlungsserien vergleichen zu können, wurde zu Beginn einer jeden Bestrahlungsserie dieses Abschnittes eine Testbestrahlung mit der für alle Präparate konstanten Dosis von 2 500 R bei einer Dosisleistung von 5 000 R/min gesetzt. Die bei dieser Testbestrahlung ermittelte Erschlaffung des Präparates (in Millimeter absoluter Längenänderung) wurde für das jeweilige Präparat gleich 100 % gesetzt. Die bei weiteren Bestrahlungsimpulsen erzielten Erschlaffungszacken wurden bei der Auswertung in Prozent der bei der Testbestrahlung erzielten Erschlaffung angegeben.

Die in der Folge abgebildeten Kurven stellen die für den jeweiligen Dosisbereich am häufigsten beobachtete Reaktionsweise der Präparate auf Röntgenstrahlung dar. Starke Abweichungen sind möglich und wurden beobachtet. Außerdem muß betont werden, daß im Dosisbereich von 250 R - 1 000 R bei Dosisleistungen von 250 R/min - 2 000 R/min infolge der teilweise starken Spontanbewegungen der Präparate eine einwandfreie Abgrenzung der Bestrahlungseffekte nicht immer möglich war. Spontane Tonuschwankungen wurden gelegentlich auch durch die Bestrahlung selbst angeregt bzw. verstärkt und verhinderten die Fortsetzung einer Bestrahlungsserie. Es konnten daher nicht für jeden Dosisbereich einwandfreie Kurven ermittelt werden.

Dosis: 250 R

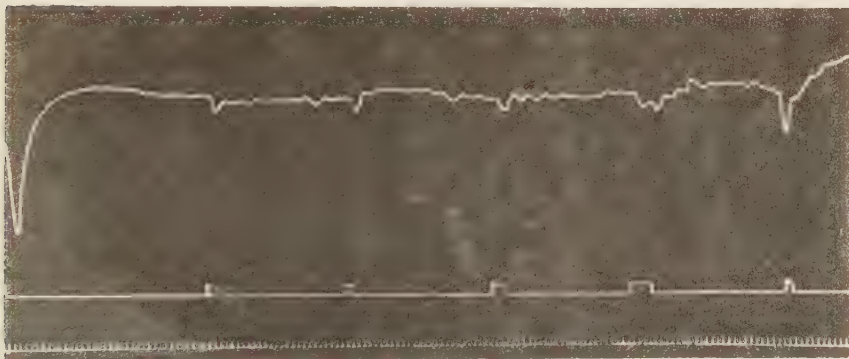


Abb. 15 (Präp. II / 14. 11. 1962)

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 250 R bei 1 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 250 R bei 500 R/min DL
4. Bestrahlung: 250 R bei 250 R/min DL
5. Bestrahlung: 500 R bei 250 R/min DL
6. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL

Die Testbestrahlung zeigt eine starke Dilatation mit überschießender Kontraktur nach Absetzen der Bestrahlung. Das Präparat bleibt stärker kontrahiert. Die folgenden Bestrahlungen mit 250 R/min DL ergeben annähernd gleichstarke Erschlaffungen (jeweils 15 - 20 % des Testwertes). Die Steilheit des Tonusabfalles ist bei der schwächeren DL geringer. Die Verdoppelung der Dosis bei der fünften Be-

strahlung bei gleicher DL ergibt keine stärkere Dilatation. Unter der Bestrahlung kommt es hier jedoch nach ca. 45 Sekunden Bestrahlungsdauer zum Umschlag in eine Kontraktur, nach ca. 90 Sekunden zu erneuter Erschlaffung. Nach Absetzen der Bestrahlung kontrahiert sich das Präparat bis zur Ausgangslänge. Eine weitere Testbestrahlung (2 500 R bei 5 000 R/min DL) am Ende dieser Bestrahlungsreihe ergibt zwar ebenfalls eine deutliche, steil abfallende Erschlaffung. Die Amplitude dieser Erschlaffungszacke beträgt jedoch nur noch 40 % der Länge der Erschlaffungszacke auf die erste Testbestrahlung zu Beginn der Bestrahlungsreihe.

Dosis: 1 000 R

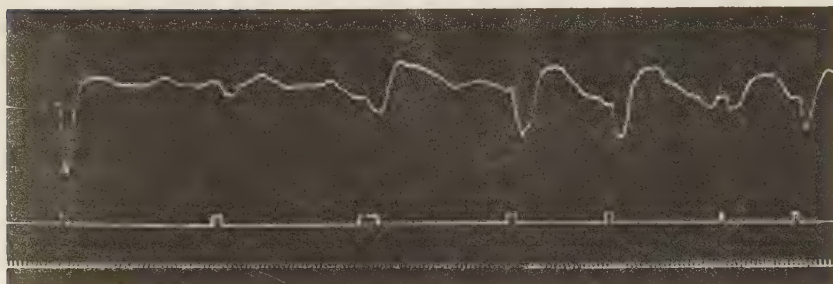


Abb. 16 (Präp. II / 17. 10. 1962)

1 000 R bei steigender Dosisleistung

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 250 R bei 250 R/min DL
3. Bestrahlung: 1 000 R bei 500 R/min DL
4. Bestrahlung: 1 000 R bei 1 000 R/min DL
5. Bestrahlung: 1 000 R bei 2 000 R/min DL
6. Bestrahlung: 1 000 R bei 4 000 R/min DL
7. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL

Die Testbestrahlung bewirkt eine steile Erschlaffung mit großer Amplitude und anschließend einen gleichfalls steilen Tonusanstieg über die Ausgangslage mit unvollständiger Erholung des Tonus und geringer Residualkontraktur. Auf 250 R/min bei der 2. Bestrahlung ist der Tonusabfall wesentlich flacher und kürzer - ein Beispiel für die unterschiedliche Wirksamkeit der

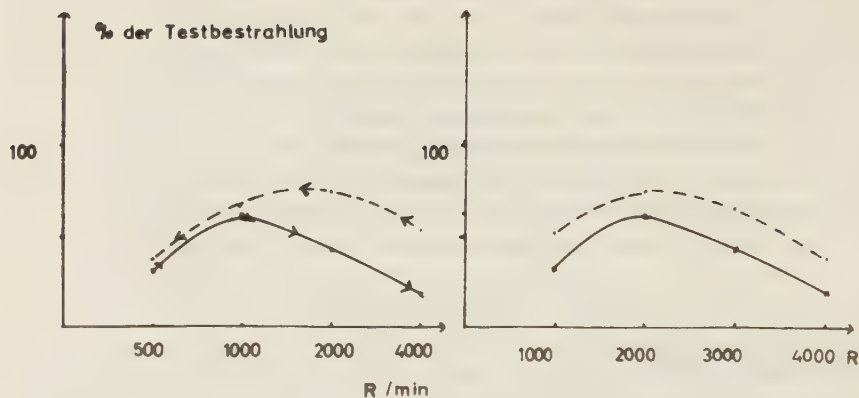
verschiedenen Dosisleistungen. Auch bei der 3. Bestrahlung (DL 500 R/min) erfolgt der Tonusabfall ziemlich flach, während bei der 4. Bestrahlung die Erschlaffung steiler und die Amplitude der Zacke größer ist. Bei der 5. Bestrahlung zeigt sich trotz höherer Dosisleistung bereits eine beginnende Verringerung des Erschlaffungseffektes. Die Steilheit des Tonusabfalles wird dabei nicht beeinflusst. Auch auf 4 000 R/min bei der 6. Bestrahlung beginnt eine steile Erschlaffung des Präparates, die jedoch nach Absetzen der Bestrahlung sofort aufhört und so zum Bild einer Erschlaffungszacke führt, deren Spitze abgebrochen scheint. Die Strahlenexpositionszeit ist offensichtlich zu kurz für einen optimalen Erschlaffungseffekt in diesem Dosisleistungsbereich. Diese Annahme wird durch die letzte Bestrahlung mit einer Dosisleistung von 2 500 R/min bestätigt, die eine deutlich ausgeprägte Erschlaffungszacke bewirkt. Auffallend ist noch, daß bei dieser Bestrahlungsserie die der Erschlaffung folgende Kontraktur mit steigender Dosisleistung zunimmt.

Bei dieser Bestrahlungsserie wurde im Gegensatz zu den anderen Bestrahlungsserien in diesem Dosisbereich, bei denen mit abnehmender Dosisleistung bestrahlt worden war, trotz der an Hand der beiden Testbestrahlungen nachweisbaren Ermüdung der Ermüdungseffekt an der Amplitude der Erschlaffungszacken nicht manifest. Erst ab der 5. Bestrahlung begann sich die Abnahme des Erschlaffungseffektes abzuzeichnen. Die Erschlaffungswerte zweier Bestrahlungsserien mit umgekehrt variiert Dosisleistung wurden in Abbildung 17 (Diagramm II) gegenübergestellt.

Im Diagramm II sind auf der linken Seite die Erschlaffungswerte in Prozent der Amplitude der ersten Testbestrahlung gegen die Dosisleistung aufgetragen. Aus dem Kurvenverlauf ergibt sich eindeutig, daß die höhere Dosisleistung zu Beginn einer Bestrahlungsserie einen stärkeren Erschlaffungseffekt bewirkt, als die schwächere Dosisleistung bei gleicher Dosis. Zu einer Abnahme des Erschlaffungseffektes kommt es in jedem Falle.

Auf der rechten Seite der Abbildung wird die Zeitfolge der Applikation der einzelnen Dosisleistungen vernachlässigt und die Erschlaffung gegen die durch die Bestrahlungsimpulse mit je 1 000 R kumulierte Gesamtdosis aufgetragen. Dabei ergibt sich ein fast analoger Kurvenverlauf, der die Schwierigkeiten einer solchen Auswertung mit zu vielen ungeklärten Parametern deutlich macht.

DOSIS: 1000 R



DOSISLEISTUNG

KUMULIERTE DOSIS

Abb. 17 (Diagramm II)

- gestrichelte Kurve: 1 000 R pro Einzelbestrahlung
bei einer Bestrahlungsserie mit
abnehmender Dosisleistung
- durchgezogene Kurve: 1 000 R pro Einzelbestrahlung
bei einer Bestrahlungsserie mit
steigender Dosisleistung

Dosis: 2 500 R

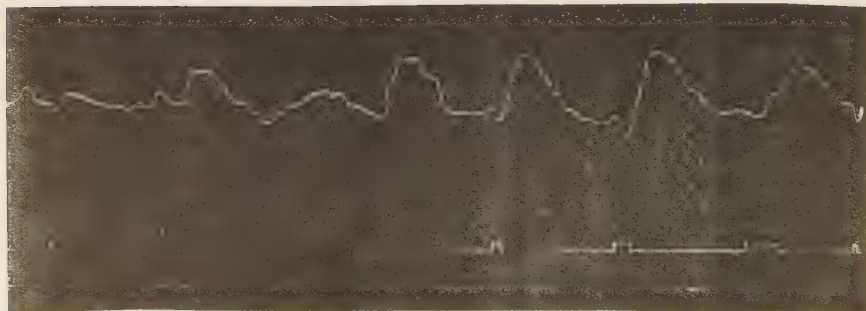


Abb. 18 (Präp. II / 16. 10. 1962)

2 500 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie
mit abnehmender Dosisleistung

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 2 500 R bei 10 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 2 500 R bei 2 500 R/min DL
5. Bestrahlung: 2 500 R bei 1 250 R/min DL
6. Bestrahlung: 2 500 R bei 625 R/min DL
7. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL

Abb. 18 zeigt eine progrediente Verringerung des Erschlaffungseffektes bei jeder weiteren Bestrahlung. Mit dem Abnehmen der Dosisleistung nimmt auch die Steilheit des Tonusabfalles zusehends ab. Bei der fünften Bestrahlung tritt, abweichend vom gewohnten Bild, eine intermittierende Effektsteigerung auf. Die Erschlaffungszacke bei der sechsten Bestrahlung ist sehr klein und flach abfallend. Hier wird mit 625 R/min die schwächste Dosisleistung dieser Bestrahlungsserie appliziert. Nach 40 Sekunden Bestrahlungsdauer hört der Tonusabfall auf, das Präparat zeigt dann während 100 Sekunden keine Tonusänderung. Ca. 140 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn beginnt sogar während der Bestrahlung eine steil ansteigende Kontraktion. Dieses Phänomen wird in der Regel nur bei Bestrahlungszeiten über 100 Sekunden beobachtet, allerdings nicht bei allen Präparaten.

Die der Erschlaffung folgende Kontraktur tritt bis zur 5. Einzelbestrahlung nach jedem Bestrahlungsimpuls stärker auf. Ihre Amplitude wird wesentlich größer als die Amplitude der Erschlaffungszacke. Erst ab dem 6. Bestrahlungsimpuls zeichnet sich eine Abnahme der überschießenden Kontraktur ab.

Das Verhalten des Präparates unter Röntgenbestrahlung erweckt den Eindruck, daß hier zwei konkurrierende Prozesse, Erschlaffung und Kontraktion, gleichzeitig angeregt werden. Dabei scheint anfangs der Erschlaffungseffekt in Bezug auf die Geschwindigkeit seines Ablaufes oder seine Intensität zu dominieren.

In Abbildung 19 (Diagramm III) wurden die Meßwerte der Erschlaffungszacken im Verhältnis zur Amplitude der Erschlaffung bei der ersten Testbestrahlung gegen die Gesamtdosis aufgetragen. Dabei ergab sich, daß aus drei Meßpunkten von Bestrahlungsimpulsen mit 2 500 R bei 5 000 R/min Dosisleistung (Werte der Testbestrahlung) auch eine Ermüdungskurve mit gleichen Dosis- und Dosisleistungswerten konstruiert werden konnte.

Die obere Kurve (gestrichelte Linie) stellt die Ermüdung bei wiederholter Bestrahlung mit 2 500 R bei 5 000 R/min DL je Bestrahlungsimpuls dar. Dabei ist die Amplitude der Erschlafungszacke in Prozent des Testwertes gegen die kumulierte Dosis aufgetragen.

Die untere Kurve zeigt den Verlauf der Dosiswirkungskurve bei wiederholter Bestrahlung mit gleicher Dosis, aber abnehmender Dosisleistung von 10 000 R/min bis 625 R/min.

Aus dem unterschiedlichen Verlauf beider Kurven läßt sich erkennen, daß die schwächere Dosisleistung bei wiederholter Bestrahlung auch unter Berücksichtigung des Ermüdungsfaktors eine geringere Wirksamkeit hat als eine Bestrahlung mit höherer Dosisleistung bei gleicher Dosis.

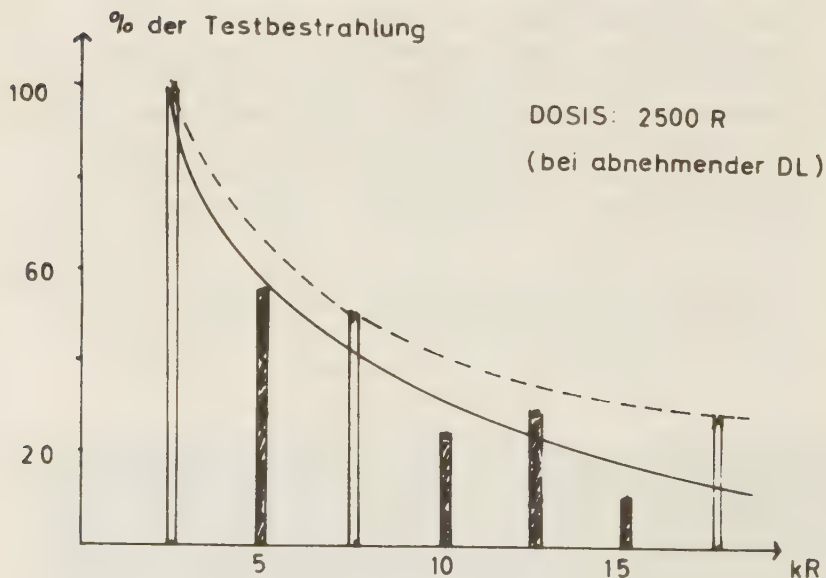


Abb. 19 (Diagramm III)

Meßwerte von Präp. II / 16. 10. 1962 (Abb. 18)

2 500 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie mit abnehmender Dosisleistung

Dieses Verhalten war weitgehend charakteristisch für Präparate, die mit höheren Dosisleistungen (über 1 000 R/min) wiederholt bestrahlt wurden.



Abb. 20 (Präp. I / 26. 10. 1962)

5 000 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie
mit abnehmender Dosisleistung

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 5 000 R bei 20 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 5 000 R bei 10 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
5. Bestrahlung: 5 000 R bei 2 500 R/min DL
6. Bestrahlung: 5 000 R bei 1 250 R/min DL

Bei allen Bestrahlungsimpulsen kommt es unter Bestrahlung zu einer Erschlaffung, die noch einige Sekunden nach Bestrahlungsende anhält. Die Erschlaffungszacke bei der zweiten Bestrahlung ist trotz der höchsten verwendeten Dosisleistung kürzer als die Erschlaffungszacke bei der Testbestrahlung. Der Grund dafür dürfte bei der zu kurzen Bestrahlungsdauer von 15 Sekunden liegen, die einen für den hohen Dosisleistungsbereich möglichen stärkeren Erschlaffungseffekt verhindert. Die dritte Bestrahlung scheint diese Annahme zu bestätigen. Hier wird mit 10 000 R/min Dosisleistung gegenüber 20 000 R/min bei der zweiten Bestrahlung ein wesentlich stärkerer Tonusabfall erzielt. Von der vierten bis zur sechsten Bestrahlung nimmt die Amplitude der Erschlaffungszacke ab. Bei der sechsten Bestrahlung kommt es nach anfänglicher kurzer und flacher Erschlaffung während der Bestrahlung zum Umschlag in eine Kontraktur. Nach der ersten Bestrahlung bleibt eine Residualkontraktur, die sich bei den folgenden Bestrahlungen, wenn auch in geringerem Ausmaß, weiter verstärkt.

Im Diagramm IV (Abb. 21) wurden die Erschlaffungswerte zweier Bestrahlungsserien mit jeweils 5 000 R pro Bestrahlungsimpuls gegenübergestellt, bei denen die Dosisleistung in umgekehrter Weise variiert worden war.

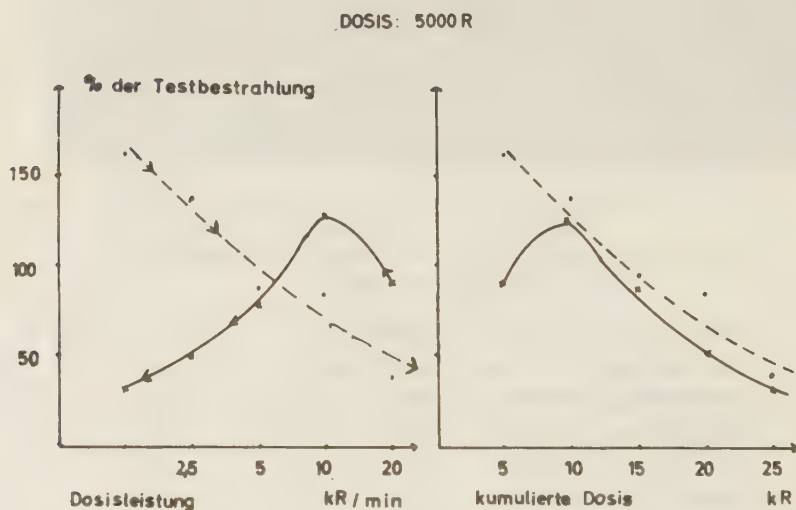


Abb. 21 (Diagramm IV)

- gestrichelte Kurve: 5 000 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie mit steigender Dosisleistung (zu Beginn der Bestrahlungsserie wurde mit der schwächsten Dosisleistung bestrahlt)
- durchgezogene Kurve: 5 000 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie mit abnehmender Dosisleistung (zu Beginn der Bestrahlungsserie wurde mit der höchsten Dosisleistung bestrahlt)

Im linken Teil des Diagrammes IV ist die Längenänderung des Präparates in % des Testwertes gegen die Dosisleistung aufgetragen. Die Verringerung des Erschlaffungseffektes bei der Bestrahlungsserie mit steigender Dosisleistung erfolgt trotz jeweiliger Verdoppelung der Dosisleistung kontinuierlich.

Im rechten Teil des Diagrammes IV ist die Längenänderung der Präparate gegen die kumulierte Dosis aufgetragen, ohne Berücksichtigung der Zeitfolge, in der die entsprechende Dosisleistung bei gleicher Dosis appliziert wird. Interessanterweise laufen beide Kurven ab der zweiten Bestrahlung hier nahezu parallel. Lediglich die Anfangspunkte der beiden Kurven differieren um einen erheblichen Betrag, wobei die schwächere Dosisleistung von 1 250 R/min (Anfangspunkt der gestrichelten Kurve) den wesentlich stärkeren Erschlaffungseffekt erzielt als die höchste Dosisleistung von 20 000 R/min (Anfangspunkt der durchgezogenen Kurve). Hier muß also noch ein zusätzlicher Faktor mitwirken. Vermutlich ist die Bestrahlungsdauer von 15 Sekunden bei 5 000 R mit einer Dosisleistung von 20 000 R/min zur Erzielung eines maximalen Erschlaffungseffektes zu kurz.

Dosis: 10 000 R

Im Dosisbereich von 10 000 R pro Einzelbestrahlung ließ sich die kontinuierliche Verkleinerung der Erschlaffungszacke bei jedem neuen Bestrahlungsimpuls besonders augenfällig beobachten (Abb. 22 und Abb. 23).



Abb. 22 (Präp. I / 30. 10. 1962)

10 000 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie
mit abnehmender Dosisleistung

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 10 000 R bei 20 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 10 000 R bei 10 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 10 000 R bei 5 000 R/min DL
5. Bestrahlung: 10 000 R bei 2 500 R/min DL
6. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL

Die Testbestrahlung zeigt ein sehr gering strahlenempfindliches Präparat mit flacher, träger Kontraktur. Bei der 2. Bestrahlung (10 000 R bei 20 000 R/min DL) wird mit der höchsten Dosisleistung dieser Bestrahlungsserie die ausgeprägteste Erschlaffung erzielt. Nach Absetzen der Bestrahlung kommt es zu einer steil ansteigenden überschießenden Kontraktur. Der Tonus erreicht nach 10 Minuten jedoch wieder das Ausgangsniveau. Die weiteren Einzelbestrahlungen mit abnehmender Dosisleistung bei konstanter Dosis ergeben an Amplitude und Steilheit stark abnehmende Erschlaffungszacken. Eine der Erschlaffung folgende überschießende Kontraktur tritt nicht mehr auf, es erfolgt lediglich ein immer flacher werdender Anstieg des Tonus zum Ausgangsniveau vor der jeweiligen Bestrahlung.

Die hohen Dosisleistungen von 20 000 R/min bis 2 500 R/min, mit denen bestrahlt wurde, sowie die zunehmende kumulierte Dosis bewirkten bei wiederholter Bestrahlung eine stärkere Abnahme der Erschlaffungszacke, als bei den bisher beschriebenen Bestrahlungsserien von 250 R bis 5 000 R je Bestrahlungsimpuls. Intermittierende Effektsteigerungen bei den Erschlaffungszacken traten bei den Bestrahlungsserien mit jeweils 10 000 R pro Bestrahlungsimpuls nicht mehr auf. Die der Erschlaffung folgende Kontraktur zeigte jedoch auch bei diesen Bestrahlungsserien ein variables Verhalten (Abb. 22 und Abb. 23).



Abb. 23 (Präp. I / 9. 11. 1962)

10 000 R pro Bestrahlungsimpuls bei einer Bestrahlungsserie
mit abnehmender Dosisleistung

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 10 000 R bei 20 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 10 000 R bei 10 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 10 000 R bei 5 000 R/min DL
5. Bestrahlung: 10 000 R bei 2 500 R/min DL

Nach einer schwachen Reaktion auf die 1. Bestrahlung ohne anschließende überschießende Kontraktur kommt es auf die 2. Bestrahlung (10 000 R bei 20 000 R/min DL) zu einem steilen Tonusabfall mit nachfolgender ausgeprägter überschießender Kontraktur. Die weiteren Bestrahlungen mit abnehmender Dosisleistung bei jeweils gleicher Dosis zeigen eine zunehmende Verringerung des Erschlaffungs- und des Kontraktionseffektes, wobei die Verringerung der der Erschlaffung folgenden Kontraktur stärker ins Auge fällt.

Zusammenfassung der bisher beschriebenen Beobachtungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Präparate stellten die für den angegebenen Dosisbereich häufigste Reaktionsweise auf Röntgenbestrahlung dar. Die Präparate reagierten grundsätzlich gleichartig auf Strahlenreize in Form einer biphasischen Tonusänderung. Dabei trat nach einer nicht immer einheitlichen Latenz während der Bestrahlung eine Erschlaffung auf, die nach dem Absetzen der Bestrahlung noch wenige Sekunden anhielt und anschließend in eine Kontraktur überging. Bei den verschiedenen Dosen traten Unterschiede in Bezug auf die Stärke und Steilheit der Erschlaffung sowie der Ermüdbarkeit gegenüber wiederholten Bestrahlungsreizen auf.

Bei den Bestrahlungsserien mit Dosen von 250 R - 1 000 R pro Bestrahlungsimpuls war die Erschlaffung auf die einzelnen Bestrahlungsimpulse geringer als bei den Bestrahlungsserien mit Dosen über 1 000 R pro Einzelbestrahlung. Die Latenz war verlängert, die Ermüdbarkeit des Erschlaffungseffekts gegenüber wiederholten Bestrahlungsreizen war weniger ausgeprägt und eine starke, meist erst durch die Bestrahlungen induzierte Spontanunruhe verhinderte oft eine genaue Abgrenzung der Bestrahlungseffekte. Die Erschlaffungswerte der Testbestrahlungen wurden in der Regel nicht erreicht.

Bei Bestrahlungsserien mit Dosen über 2 500 R pro Bestrahlungsimpuls bei Dosisleistungen von 2 500 R/min bis 20 000 R/min konnten deutliche und gut reproduzierbare Erschlaffungseffekte nach kürzerer Latenz und mit steilerem Tonusabfall beobachtet werden als bei Bestrahlungsserien mit

250 R - 1 000 R pro Bestrahlungsimpuls. Die Erschlaffungszacken waren infolge geringerer Spontanaktivität besser abgrenzbar. Die Amplituden der Erschlaffungszacken nahmen bei wiederholten Bestrahlungsreizen rasch ab. Gegen Ende der Bestrahlungsserie blieben die Präparate zumeist irreversibel kontrahiert. Bei längerer Bestrahlungsdauer (über 120 Sekunden) kam es, vor allem bei Bestrahlung mit höheren Dosisleistungen, gelegentlich vor, daß während der Bestrahlung nach anfänglicher Erschlaffung ein Umschlag in eine Kontraktur auftrat.

Die jeder Erschlaffung folgende Kontraktur führte das Präparat entweder zur Ausgangslänge zurück oder bewirkte einen in den meisten Fällen über dem Ausgangsniveau vor der Bestrahlung liegenden stärkeren Tonusanstieg, der sich erst nach einigen Minuten wieder löste. Die überschießende Kontrakturnacke zeigte hinsichtlich Amplitude, zeitlicher Dauer und Konstanz ihres Auftretens ein derart variables Verhalten, daß nicht einmal der Versuch einer quantitativen Auswertung gemacht werden konnte. Häufig kehrte der Tonus nicht zur Ausgangslage vor der Bestrahlung zurück, sondern blieb etwas erhöht. Das Auftreten dieser Residualkontraktur konnte vor allem nach dem jeweils ersten Bestrahlungsimpuls einer Bestrahlungsserie beobachtet werden. Es kamen jedoch auch stufenförmige Zunahmen der Residualkontraktur nach jedem Bestrahlungsimpuls vor. Die bestrahlten Lungen wiesen Ermüdungserscheinungen mit zunehmender akkumulierter Dosis auf. Dabei spielte es keine wesentliche Rolle, ob mit steigender oder fallender Dosisleistung bestrahlt wurde. Nach 5 - 7 Einzelbestrahlungen befand sich fast jedes Präparat in einem irreversiblen Kontraktionszustand und reagierte selbst auf starke Strahlenreize nur noch schwach. Eine Erholung des Erschlaffungseffektes wurde nicht beobachtet. Die Ermüdung zeigte sich in einer Verringerung der Erschlaffungszacke bei Bestrahlung mit gleicher Dosis, einem Abflachen des Tonusabfalles und einer verlängerten Latenzzeit.

Mehrere Bestrahlungsserien am gleichen Präparat konnten nicht durchgeführt werden. Ein Vergleich der Bestrahlungsserien mit gleicher Dosis und in gleicher Weise variierten Dosisleistung an verschiedenen Präparaten ergab eine derart starke Streuung der Meßwerte, daß eine quantitative Auswertung nicht möglich war.

Die Amplitude der Erschlaffungszacke eines Präparates als unmittelbare Reaktion auf Röntgenbestrahlung erwies sich als abhängig von:

- a) der Strahlenempfindlichkeit des Präparates bei Versuchsbeginn
- b) der Änderung der Strahlenempfindlichkeit bei wieder-

holter Bestrahlung

(Die Bewertung der Erschlaffungszacke wurde beeinflusst durch die Stellung der Einzelbestrahlung innerhalb einer Bestrahlungsreihe.)

c) der Dosis

d) der Dosisleistung

(Dabei hatte die höhere Dosisleistung die größere Wirksamkeit in Bezug auf den Erschlaffungseffekt.)

e) einer Mindestbestrahlungsdauer

(Zur Erzielung der für eine bestimmte Dosisleistung maximal möglichen Erschlaffung war eine Mindestbestrahlungsdauer notwendig, die um 30 Sekunden lag. Bei sehr schwachen Dosisleistungen war eine längere Mindestbestrahlungsdauer erforderlich.)

Dauerbestrahlungen

Durch Langzeitbestrahlungen mit verschiedenen Dosisleistungen wurde die Reaktion des Präparates auf eine einseitige Strahlenbelastung untersucht. Gleichzeitig sollte an einigen Präparaten bei erhöhter Registriergeschwindigkeit die Latenzzeit und ihre Abhängigkeit von der Dosisleistung geprüft werden. Bei den bisher beschriebenen Untersuchungen konnte gelegentlich, insbesondere nach längerer Bestrahlungsdauer (über 100 Sekunden) mit Dosisleistungen über 1 000 R/min, nach anfänglicher Erschlaffung noch unter Bestrahlung ein Umschlag in eine Kontraktur des Präparates beobachtet werden. Häufig trat auch nach wiederholten Strahlenbelastungen ein zunehmender Tonusanstieg in Form einer Residualkontraktur auf, der unabhängig von den Erschlaffungszacken bestehen blieb. In der Regel kam es jedoch zu einer gewissen Erholung des Tonus, zum Teil sogar zu einer Rückkehr zur Ausgangslage vor der Bestrahlung.

Wie bei den bisher beschriebenen kurzen Bestrahlungsimpulsen ergaben die Langzeitbestrahlungen ein unterschiedliches Verhalten der Präparate bei Bestrahlungen mit hohen Dosisleistungen (über 1 000 R/min) einerseits und schwachen Dosisleistungen (250 R/min - 1 000 R/min) andererseits.

Abbildung 24 zeigt den typischen Ablauf einer Langzeitbestrahlung mit hoher Dosisleistung.

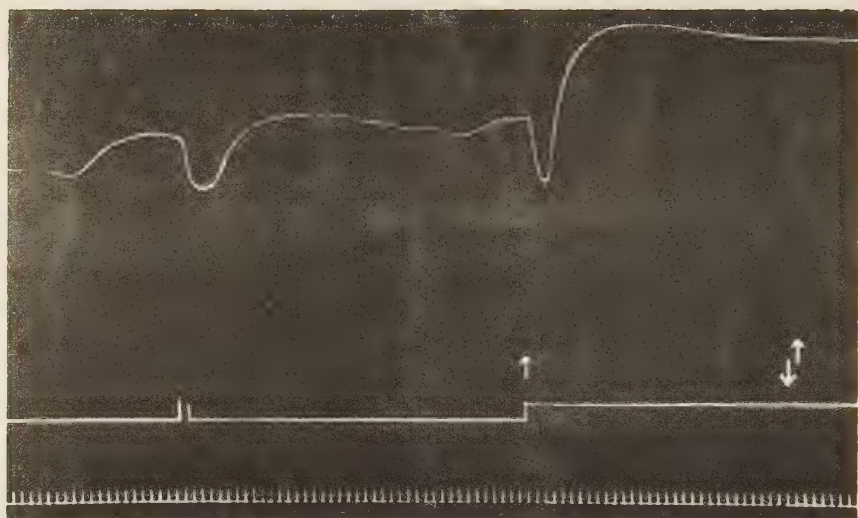


Abb. 24 (Präp. I / 9. 12. 1962)

1. Bestrahlung: Testbestrahlung mit 2 500 R bei 5 000 R/min DL zur Prüfung der Strahlenempfindlichkeit des Präparates

2. Bestrahlung:

1. Pfeil nach oben - Beginn der Dauerbestrahlung mit 20 000 R/min DL
- Pfeil nach unten - Ende der Dauerbestrahlung mit 20 000 R/min DL
2. Pfeil nach oben - Weiterbestrahlung mit 5 000 R/min DL

Die Testbestrahlung ergibt einen ausgeprägten Tonusabfall mit großer Amplitude. Ca. 40 Sekunden nach Absetzen der Bestrahlung beginnt ein Tonusanstieg über die Ausgangslage hinaus. Die Dauerbestrahlung mit 20 000 R/min Dosisleistung bewirkt einen steilen Tonusabfall während der ersten 60 Sekunden. Das Präparat bleibt dann noch 20 Sekunden lang erschlaft. Ca. 90 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn setzt ein steiler Tonusanstieg ein, der nach etwa 6 Minuten sein Maximum erreicht. Das Präparat bleibt über die gesamte weitere Bestrahlungsdauer unverändert kontrahiert. Auch ein Wechsel

der Dosisleistung auf 5 000 R/min vermag den Dauerkontraktionszustand nicht zu beeinflussen.

Grundsätzlich ähnlich verhielten sich alle untersuchten Präparate bei Dauerbestrahlung mit Dosisleistungen über 1 000 R/min. Nach anfänglicher Erschlaffung kontrahierte sich unter Dauerbestrahlung das Präparat langsam wieder, teilweise über das Ausgangsniveau hinaus. Umschaltung auf eine höhere Dosisleistung während der Dauerbestrahlung bewirkte in der Regel einen erneuten, etwas steileren Tonusabfall, danach jedoch eine schneller einsetzende und steilere Kontraktur des Präparates. Einfluß auf die Stärke der Strahlenwirkung, z. T. auch auf die Schnelligkeit der Erschlaffung und Kontraktion hatte neben der Dosisleistung noch die Ansprechbarkeit der einzelnen Präparate auf Röntgen-Strahlen. Dieser nicht beeinflußbare Faktor ließ eine quantitative Auswertung nicht zu, da auch die Testbestrahlung keinen sicher verwertbaren Bezugspunkt darstellte. Der Einfluß der Dosisleistung auf Amplitude, Steilheit und Dauer der Tonusänderungen bei Langzeitbestrahlungen wird aus den Abbildungen 6, 25, 26 und 27 ersichtlich.

Das unter Abb. 6 bereits im Zusammenhang mit den Versuchen zur Ermittlung der schwächsten wirksamen Dosisleistung beschriebene Präparat zeigte bei der 1. Bestrahlung mit 2 500 R bei 5 000 R/min Dosisleistung und der 3. Bestrahlung mit 3 500 R bei 250 R/min Dosisleistung, daß bei vergleichbarer Dosis die höhere Dosisleistung eindeutig die stärkere Erschlaffung bewirkt. Trotz der höheren Gesamtdosis wurden bei der 3. Bestrahlung an diesem Präparat nur 27 % der Amplitude der Erschlaffungszacke der 1. Bestrahlung gemessen. Daneben war die Latenzzeit bei der Bestrahlung mit 250 R/min mit 15 Sekunden gegenüber 6 Sekunden Latenz bei Bestrahlung mit 5 000 R/min verlängert.

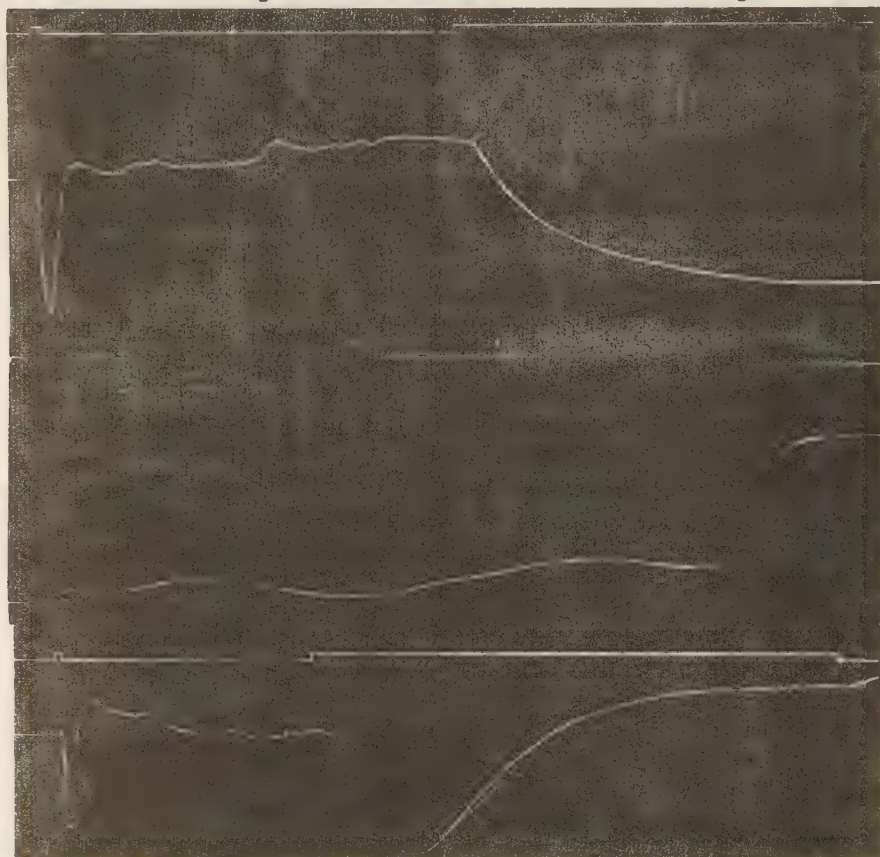
Abb. 25 stellt Dauerbestrahlungen mit Dosisleistungen von 1 000 R/min und 20 000 R/min gegenüber. Die Kurve mußte aus Platzgründen gedreht und die einzelnen Teile senkrecht untereinander angeordnet werden.

Auf 5'000 R bei 5 000 R/min reagiert das Präparat mit einem steilen Tonusabfall mit großer Amplitude. Die zweite Bestrahlung mit einer Dosisleistung von 1 000 R/min bewirkt nach einer Latenz von 4 Sekunden einen gleichfalls steilen und ausgeprägten Tonusabfall, der während der Bestrahlung anhält. Lediglich in der 15. bis 18. Bestrahlungsminute ist trotz Bestrahlung eine gewisse Unruhe mit einer Neigung zum Tonusanstieg zu erkennen. Die dritte Bestrahlung er-

gibt wieder eine ausgeprägte und steile Erschlaffungs-
 zacke. Auf 20 000 R/min Dosisleistung schließlich fällt der Tonus
 sehr steil ab, erreicht nach 60 Sekunden Bestrahlung ein
 Maximum und geht 90 Sekunden nach Bestrahlungsbeginn
 in eine stetige Kontraktion unter Bestrahlung über. Die La-
 tenzzeit beträgt trotz höherer Dosisleistung ca. 6 Sekunden.
 Der Tonus steigt fortwährend bis über die Ausgangslage bei
 abnehmender Anstiegssteilheit.

1. Bestrahlung

2. Bestrahlung



3. Bestrahlung

4. Bestrahlung

Abb. 25 (Präp. IV / 21. 7. 1963)

obere Linie: Bestrahlungsmarkierung
 untere Linie: Schreibhebel für Präparatbewegungen.
 Während der 2. und 4. Bestrahlung wurde
 die Registriergeschwindigkeit von 0,06
 mm/sec auf 0,3 mm/sec erhöht.

1. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: 18 000 R bei 1 000 R/min DL
3. Bestrahlung: 10 000 R bei 20 000 R/min DL
4. Bestrahlung: 120 000 R bei 20 000 R/min DL

Bei Abbildung 26 wurde das Präparat mit 1 250 R/min und 5 000 R/min aufeinanderfolgend bestrahlt. Die unterschiedlich starke Wirksamkeit beider Dosisleistungen konnte gut dargestellt werden.



Abb. 26 (Präp. I / 30. 11. 1962)

1. Bestrahlung: 2 500 R bei 5 000 R/min DL
2. Bestrahlung: Dauerbestrahlung während der ersten 8 Minuten mit einer Dosisleistung von 1 250 R/min (1. Pfeil), danach mit einer Dosisleistung von 5 000 R/min (2. Pfeil) über weitere 8 Minuten.

Die erste Bestrahlung bewirkt eine deutliche Erschlaffungs-
 zacke mit anschließender Kontraktion bis etwa zum Ausgangsniveau.
 Bei der Dauerbestrahlung mit einer Dosisleistung von anfangs

1 250 R/min ergibt sich trotz höherer Gesamtdosis von 10 000 R eine geringere Amplitude der Erschlaffungs-
 zacke und einen flacheren Abfall, als auf die erste
 Bestrahlung. Nach ca. 3 Minuten Bestrahlungsdauer
 zeichnet sich ein Umschlag in eine Kontraktur ab. Um-
 schaltung auf 5 000 R/min Dosisleistung bewirkt eine
 erneute, diesmal steilere und stärkere Erschlaffung als
 vorher die Bestrahlung mit 1 250 R/min. Der Umschlag
 zur Kontraktur findet bereits nach ca. 100 Sekunden
 statt, bei steilerem Anstieg des Tonus bis über die
 Ausgangslage. Die höhere Dosisleistung beeinflußt al-
 so den Erschlaffungs- und anschließenden Kontraktions-
 effekt stärker.

Ein analoges Verhalten, nur mit stärkeren und steileren Erschlaffungs- und Kontraktionseffekten infolge höherer Dosisleistungen, zeigt Abbildung 27.

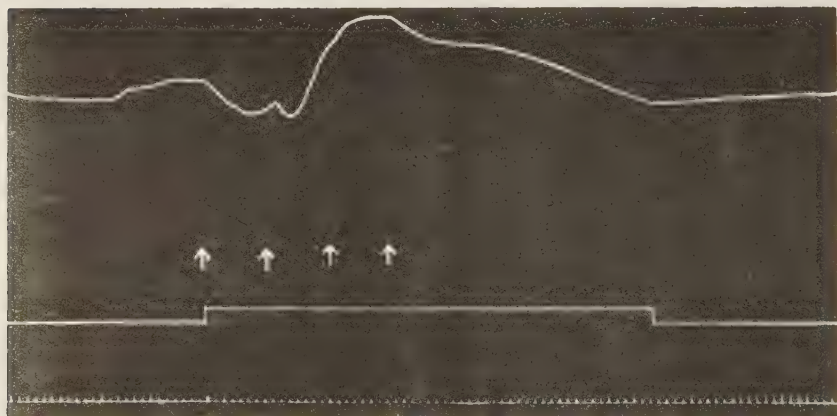


Abb. 27 (Präp. I / 20. 11. 1962)

1. Pfeil DL 2 500 R/min über 4 min (10 000 R)
2. Pfeil DL 10 000 R/min über 4 min (40 000 R)
3. Pfeil DL 2 500 R/min über 4 min (10 000 R)
4. Pfeil DL 10 000 R/min über 15 min (150 000 R)

Die erste Bestrahlung mit einer Dosisleistung von 2 500 R/min löst einen flachen Tonusabfall aus, der nach 150 Sekunden beendet ist. Anschließend beginnt ein leichter Tonusanstieg, der

nach Umschaltung auf die höhere Dosisleistung von 10 000 R/min durch eine erneute, diesmal etwas steiler abfallende Erschlaffungs-
zacke unterbrochen wird. Bereits nach ca. 90 Sekunden ist die Erschlaffung in eine steile Kontraktur weit über die Ausgangslage vor der Bestrahlung umgeschlagen. Erneute Umschaltung auf 2 500 R/min Dosisleistung beeinflussen den Tonus des Präparates nicht. Ein Wechsel auf 10 000 R/min Dosisleistung bewirkt allerdings wieder einen allmählichen, flachen Tonusabfall während der Bestrahlung. Nach Absetzen der Bestrahlung verändert sich der Tonus des Präparates nicht mehr. Das Präparat schreibt annähernd horizontal.

Zusammenfassung der Dauerbestrahlungsversuche:

Dauerbestrahlung isolierter Froschlungen bewirkte bei Dosisleistungen bis 1 000 R/min in der Regel eine während der gesamten Bestrahlungsdauer anhaltende Erschlaffung. Das Präparat spielte sich in solchen Fällen auf eine jeweils durch die Höhe der Dosisleistung bestimmte Tonuslage ein (Abb. 6, 25), die auf dem Kymogramm als Horizontale registriert wurde. Nach Absetzen der Bestrahlung kehrte der Tonus meist zur Ausgangslage zurück. Bei höheren Dosisleistungen kam es unter Bestrahlung zu einem kurzfristigen Tonusabfall, dessen Steilheit und Amplitude durch die Dosisleistung bestimmt wurde. Schon nach wenigen Minuten hörte die Erschlaffung auf und das Präparat begann sich zu kontrahieren. Die Steilheit der der Erschlaffung folgenden Kontraktur unter Bestrahlung wurde gleichfalls von der Dosisleistung bestimmt. Der Tonus stieg in der Regel bei genügend langer Bestrahlungsdauer bis über die Ausgangslage vor der Bestrahlung an, wobei der Anstieg immer flacher verlief und in einen stationären Kontrakturzustand überging. Durch Erhöhung der Dosisleistung um ein Mehrfaches ließ sich für kürzere Zeit eine erneute Erschlaffung erzwingen.

Nach Dauerbestrahlungen mit sehr hohen Dosisleistungen (über 10 000 R/min) konnte die schließliche Dauerkontraktur des Präparates durch starke neue Bestrahlungsreize nicht mehr gelöst werden. Neben der Amplitude und der Steilheit des Tonusabfalles erwies sich auch die Latenzzeit als weitgehend dosisleistungsabhängig.

Die für ein Präparat bei einer bestimmten Dosisleistung maximal mögliche Erschlaffung wurde in der Regel nach einer Bestrahlungsdauer von 30 bis 90 Sekunden erreicht. Eine längere Bestrahlungsdauer bewirkte im allge-

meinen keine stärkere Erschlaffung mehr. Ein langsames "Einschleichen" mit der Dosisleistung zu Beginn der Bestrahlung während ca. 60 Sekunden bewirkte nach Erreichen der vollen Dosisleistung einen flacheren Tonusabfall und eine geringere Amplitude der Erschlaffungszacke. Wurde dagegen sofort mit der vollen Dosisleistung bestrahlt, so setzte die Erschlaffung steiler ein und die Amplitude der Erschlaffungszacke war größer.

Eindeutige quantitative Aussagen ließen sich am gleichen Präparat nicht machen, da jedes Präparat nach 1 - 2 Langzeitbestrahlungen praktisch nicht mehr auf Bestrahlungsimpulse reagierte. Vergleiche der Strahlenwirkungen in Bezug auf Amplitude, Steilheit und Dauer der Erschlaffung erwiesen sich infolge der verschiedenen Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Präparate als nicht exakt durchführbar.

Vorläufige Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Röntgen-Bestrahlung

Die Froschlunge stellte ein komplexes Gebilde aus Muskulatur, Bindegewebe, vegetativem Nervengeflecht, Schleimhaut und blutgefülltem Gefäßsystem dar. Es waren verschiedene Angriffsmöglichkeiten der Strahlung denkbar. In der Folge werden einige Versuche beschrieben, die zur Klärung des Angriffspunktes der Röntgen-Strahlung beitragen sollten. Eindeutige, quantitativ faßbare Ergebnisse konnten nicht erzielt werden. In der Regel wurden zu jeder Gruppe 3 - 5 Präparate untersucht.

1. Nach der Präparation und Aufhängung am Registriersystem waren die isolierten Lungen meist blutgefüllt. Es interessierte nun, ob das in den Gefäßen gestaute Blut eine Rolle bei der Entstehung oder Übertragung des Erschlaffungs- bzw. Kontraktionseffektes spielte. Wurden isolierte Froschlungen von einer in den Ramus pulmonalis der A. pulmocutanea eingeführten Kanüle aus mit einer heparinhaltigen Ringerlösung durchspült und blutfrei gemacht, so reagierten die Präparate anschließend nicht mehr auf Röntgen-Bestrahlung. In einem Fall, bei dem das Präparat nur teilweise blutfrei gemacht werden konnte, erfolgte auf Bestrahlung mit 20 kR bei 20 kR/min DL eine minimale Erschlaffung. Ob die fehlende Reaktion der durchspülten Präparate auf Röntgen-Bestrahlung auf dem Fehlen des Blutes beruhte, oder ob durch die Perfundierung eine Schädigung des Präparates bewirkt wurde, ließ sich nicht mit Sicherheit sagen.

2. Um zu prüfen, ob die Strahlenreaktion bei der isolierten Froschlunge durch eine Histaminfreisetzung bedingt ist, wurde das Präparat mit 150 - 300 mg/l Antistin (in Form von gelöster Antistin-Trockensubstanz) als Zusatz zur normalen Ringerlösung vorbehandelt. Das Antihistaminicum schaltete bei einem Antistinzusatz von mehr als 150 mg/l die Spontanaktivität aus, hemmte die überschießende Kontraktur nach der Bestrahlung und verminderte das Ausmaß der Erschlaffung. Die Latenz wurde auf über 20 Sekunden verlängert, gleichzeitig war die Geschwindigkeit der Erschlaffung verlangsamt. Eine Rückkehr des Tonus zur Ausgangslage ließ sich nach jeder Bestrahlung beobachten und konnte auch durch Antistin nicht gehemmt werden. Durch längeres Betropfen der Präparate mit antistinhaltiger Ringerlösung war die Reaktion der Präparate auf Röntgen-Bestrahlung nach 2 - 3 Bestrahlungsimpulsen so stark vermindert, daß weitere Bestrahlungen praktisch wirkungslos waren. In der Regel ließ sich das Antistin mit normalem Ringer auswaschen. Die Präparate reagierten dann wieder wie zuvor in Ringerlösung ohne Zusatz.

3. Ob eine Reaktion der bindegewebigen Anteile der Froschlunge durch die Bestrahlung ausgelöst wurde, sollte durch Übertropfen mit hyaluronidasehaltiger Ringerlösung geprüft werden.
 Unter 750 IE/l Hyaluronidase (Kinetin-Trockensubstanz) konnte bei einem Präparat neben einer wesentlichen Verminderung der vorher starken strahleninduzierten Erschlaffung des Präparates die überschießende Kontraktur nach der Bestrahlung ausgeschaltet werden. Durch Ringerlösung konnte die Hyaluronidasewirkung wieder ausgewaschen werden. Diese Fermentwirkung ließ sich an anderen Präparaten nicht reproduzieren. Es ergibt sich die Frage, ob die Betropfung mit hyaluronidasehaltigem Ringer eventuell eine ungeeignete Applikationsart darstellt. Mit den bisher durchgeführten Versuchen lassen sich keine eindeutigen Aussagen über die Hyaluronidasewirkung auf die Bestrahlungsreaktion der isolierten Froschlunge machen.

4. Nachdem von B r i n k m a n über eine Freisetzung biogener Amine durch Röntgenbestrahlung von glattmuskulären Organen berichtet worden war und B r e c h t und J e s c h k e über gut reproduzierbare Erschlaffungen der glatten Muskulatur der isolierten Froschlunge durch Serotonin in sehr schwacher Konzentration berichtet hatten, sollte untersucht werden, ob Beziehungen zwischen Serotoninwirkung und bestrahlungsbedingten Erschlaffungen bestanden. Durch Zugabe von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) zur Ringerlösung konnte bei geeigneter Konzentration eine Erschlaffung der isolierten Froschlunge ausgelöst werden. Betropft wurde das Präparat mit ca. 60 Tropfen/min.
 Bei einer Konzentration von 10^{-8} mg/l Serotonin in der Ringerlösung

trat ein relativ steiler, tiefer Tonusabfall ein, der während der gesamten Dauer der Betropfung mit serotoninhaltigem Ringer anhielt. Nach Wechsel auf Normalringer kehrte der Tonus zur Ausgangshöhe zurück, ohne überschießende Reaktion. Serotonin war durch normalen Ringer gut auswaschbar.

Serotonin-Konzentrationen von 10^{-9} mg/l und weniger riefen bei den vorliegenden Untersuchungen keine Erschlaffung hervor, eher einen leichten Tonusanstieg. Wurden die Präparate während der Betropfung mit serotoninhaltigem Ringer bestrahlt, so trat eine mäßige Erschlaffung unter der Bestrahlung ein. Nach Absetzen der Bestrahlung kam es in keinem Fall zu einer überschießenden Rekontraktion, jedoch zu einer Kontraktion des Präparates bis zur Ausgangslänge vor der Bestrahlung. Parallelen zwischen serotoninbedingter Erschlaffung und bestrahlungsbedingter Erschlaffung der isolierten Froschlunge konnten auf Grund der vorliegenden Untersuchungen in keinem Fall gezogen werden.

5. Gut reproduzierbare Ergebnisse ergaben die Versuche mit abgekühlter Ringerlösung. Betropfung mit um 10°C abgekühlter Ringerlösung bewirkte eine sofortige Dilatation des Präparates. Wurde das Präparat nun noch mit gleicher Dosis und Dosisleistung wie vorher bestrahlt, so ergab sich eine um rund 50 % geringere Erschlaffung des Präparates gegenüber der gleichen Bestrahlung bei Betropfung mit Ringer bei Zimmertemperatur (s. Abb. 28).

An den Versuchen mit abgekühlter Ringerlösung konnte gezeigt werden, daß einerseits der Ruhetonus der isolierten Froschlunge, andererseits auch die Amplitude der Erschlaffungszacke auf einen Bestrahlungsimpuls gleicher Dosis und Dosisleistung durch Abkühlung der Ringerlösung um 10°C beeinflußt wurden. Dieser Temperatureffekt war reversibel. Nach Umschaltung auf Ringerlösung mit Zimmertemperatur zeigte das Präparat wieder strahleninduzierte Erschlaffungen mit normaler Amplitude.



Abb. 28 (Präp. III / 20. 7. 1963)

1. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
(Temperatur der Ringerlösung 20° C)
Pfeil abwärts: Umschaltung auf abgekühlte Ringerlösung
(Temperatur der Ringerlösung 10° C)
2. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL
Pfeil aufwärts: Umschaltung auf Ringerlösung mit Zimmer-
temperatur
(Temperatur der Ringerlösung 20° C)
3. Bestrahlung: 5 000 R bei 5 000 R/min DL

Die erste Bestrahlung ergibt eine charakteristische Erschlaffungszacke und anschließend eine Kontraktur etwas über die Ausgangslage vor der Bestrahlung. Der Tonus bleibt in Form einer Residualkontraktur erhöht. Durch Umschaltung auf abgekühlte Ringerlösung wird der Tonus deutlich anhaltend gesenkt; das Präparat spielt sich auf eine neue Tonuslage ein. Die zweite Bestrahlung während der Betropfung mit abgekühltem Ringer läßt einen Rückgang der Amplitude der Erschlaffungszacke erkennen. Bei der dritten Bestrahlung unter Betropfung mit normaltemperiertem Ringer zeigt sich wieder eine volle Strahlenwirkung. Die Erschlaffungszacke hat etwa die gleiche Amplitude, wie die bei der ersten Bestrahlung mit gleicher Dosis und Dosisleistung.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die isolierte Froschlunge reagiert auf Röntgenbestrahlung mit geeigneter Dosis und Dosisleistung in Form einer biphasischen Tonusänderung. Nach einer Latenz von 5 - 30 Sekunden kommt es zu einer mehr oder minder starken Erschlaffung des Präparates, die ca. 5 - 40 Sekunden nach Bestrahlungsende durch eine zumeist steil ansteigende Kontraktur abgelöst wird. Langzeitbestrahlungen mit genügend hoher Dosisleistung führen nach der initialen Erschlaffung die Kontraktur des Präparates bereits unter Bestrahlung herbei.

Der Tonus steigt in den meisten Fällen über die Ausgangshöhe vor der Bestrahlung an und löst sich dann im Laufe von mehreren Minuten langsam wieder. Oft erfolgt nur eine unvollständige, teilweise oder auch keine Rückkehr des Tonus zum Ausgangsniveau; es bleibt eine Residualkontraktur zurück. Dieses Phänomen der irreversiblen Kontraktur tritt unter Umständen nach jeder Einzelbestrahlung und der dadurch ausgelösten unmittelbaren Erschlaffung auf und führt so bei wiederholten Bestrahlungsimpulsen zu einem stufenförmigen Anstieg des Tonus.

Nach 5 - 8 Einzelbestrahlungen geht das Präparat in der Regel in eine Dauerkontraktur über, die auch durch erneute starke Strahlungsreize nicht mehr gelöst werden kann. Langzeitbestrahlungen mit hohen Dosisleistungen führen die Dauerkontraktur bereits nach wenigen Minuten herbei.

Die unmittelbare Erschlaffung der isolierten Froschlunge unter Röntgenbestrahlung stellt ein völlig neuartiges strahlenbiologisches Phänomen dar. Steilheit und Amplitude dieser Erschlaffung sind abhängig von der Dosisleistung, wobei die höhere Dosisleistung die stärkere Wirksamkeit hat. Teilweise werden die Bestrahlungsreaktionen auf kleine Dosen von den zahlreich beobachteten Spontanbewegungen des Präparates verdeckt.

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben keine eindeutigen Hinweise auf den Wirkungsmechanismus des Erschlaffungseffektes. Lediglich durch Serotonin in geeigneter Konzentration lassen sich Erschlaffungen des Präparates erzielen, die hinsichtlich Steilheit und Amplitude des Tonusabfalles gewisse Ähnlichkeiten mit Bestrahlungsreaktionen aufweisen. Die Deutung der unmittelbar nach Bestrahlungsbeginn einsetzenden Erschlaffung ist daher noch völlig offen. -

Bei der der initialen Erschlaffung folgenden Kontraktur bestehen dagegen gewisse Analogien zu früher beobachteten Sofortreaktionen der Muskulatur. Wie eingangs erwähnt, beschrieben Hug und Schliep

Rhythmusstörungen des spontanarbeitenden Nerv-Muskel-Präparates vom Bluteigel und vom Regenwurm nach schwachen Strahlendosen. Die Autoren beobachteten ferner dosis- und dosisleistungsabhängige Kontrakturen des isolierten Bluteigelmuskels. Andere Autoren berichteten über Tonusänderungen nach Bestrahlung am Säugetierdarm, am Magen und Darm von Ratten und Meerschweinchen, am isolierten Froschherz und am Rattenuterus (Conard; Brooks u. Mitarb.; Gehreis u. Mitarb.; Novak). Die nach der Erschlaffung folgende Kontraktur und die Residualkontraktur der bestrahlten Froschlunge haben eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit der Strahlenreaktion isolierter Muskelstücke vom Bluteigel. In einigen Fällen waren sogar fast identische Reaktionen anzutreffen, so z. B. die stufenförmig ansteigende Kontraktur bei wiederholter Bestrahlung (Abb. 11).

Unter Dauerbestrahlung fanden Hug und Schliep eine ständig zunehmende Kontraktur des Präparates, wobei die Kontraktionsgeschwindigkeit allmählich kleiner wurde und der Tonus sich schließlich auf ein dosisleistungsabhängiges Tonusniveau einstellte. Durch erneute Bestrahlung mit höherer Dosisleistung konnte wieder ein Tonusanstieg ausgelöst werden. Bei intaktem Stoffwechselgeschehen dilatierte sich das Präparat wieder. Nach hochdosierten Bestrahlungen trat dagegen eine Residualkontraktur auf, die am Ende von Bestrahlungsserien besonders deutlich wurde. Steilheit und Amplitude des Tonusanstiegs waren dosisleistungsabhängig.

Das Verhalten der isolierten Froschlunge auf Bestrahlung hinsichtlich Residualkontraktur, Dosisleistungsabhängigkeit und Ermüdbarkeit zeigt analoge Merkmale. Es kann also angenommen werden, daß die durch Bestrahlung hervorgerufene Kontraktur der isolierten Froschlunge auf einem ähnlichen Wirkungsmechanismus beruht, wie die Strahlenkontraktur der Muskulatur von Anneliden und von glattmuskulären Organen der Säugetiere. Hug konnte zahlreiche Argumente dafür anführen, daß diese Kontraktur zustandekommt durch eine Änderung der Zellpermeabilität der Muskelfaser mit K-Verlust und Na-Anreicherung in der Zelle. Gleichzeitig damit verbundene Depolarisationen der Zellmembran wurden bei Muskelzellen bisher vermutet, aber noch nicht bewiesen, konnten jedoch an bestrahlten Pflanzenzellen (Esch, Miltenburger u. Hug) nachgewiesen werden. Auch diese Depolarisationen erforderten einen Schwellenwert der Dosisleistung und zeigten hinsichtlich ihres Grades eine Abhängigkeit von Dosisleistung und Dosis.

Die bei den vorliegenden Untersuchungen im Laufe einer Bestrahlungsserie nach Gesamtdosen von 30 bis 50 kR beobachtete Residualkontraktur, die schließlich in eine irreversible maximale Dauerkontraktur übergeht,

weist auch Parallelen zu den Ergebnissen auf, die Bergeder bei der Bestrahlung isolierter Muskeln (Froschrectus) erhielt. Bergeder fand nach längerer Bestrahlung eine Minderung des Kontraktionsvermögens des Muskels, eine Verlangsamung der Wiedererschaffung und bei Gesamtdosen über 200 kR eine maximale irreversible Verkürzung, die in Zusammenhang mit einem bestrahlungsbedingten intrazellulären Kaliumverlust des Muskels standen. Auch bei anderen Zellen und Geweben gehörte eine Verminderung der intrazellulären Kaliumkonzentration zu den frühen Folgeerscheinungen der Strahlenwirkung (Bowers u. Scott; Morczek; McDonald, Jensen u. a.). Die Röntgenstrahlung bedingte am isolierten Muskel Veränderungen wie bestimmte kontrakturerzeugende Pharmaka, deren Wirkungsweise weitgehend auf einer Änderung der Membranpermeabilität beruht (Bergeder).

Dennoch sind wir uns klar, daß zwar die Analogie mit den strahleninduzierten Sofortreaktionen anderer glattmuskulärer Organe mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten läßt, daß auch bei der Froschlunge die beobachtete Kontraktur eine Reaktion ihrer Muskelfasern darstellt. Ein eindeutiger Beweis für diese Annahme konnte in unseren Experimenten jedoch nicht erbracht werden.

Bei der bereits besprochenen Erschlaffung, die schon während der Bestrahlung einsetzt, sind Angriffsort und -weise noch völlig unklar.

Ein von Brinkman beschriebenes Phänomen ließ uns daran denken, daß dieser Effekt durch eine Alteration des Bindegewebes der Lunge hervorgerufen werden könnte. Brinkman hat nachgewiesen, daß es unter Röntgenbestrahlung mit einer Dosisleistung von 100 R/min zu einer erhöhten Wasserdurchlässigkeit bindegewebiger Schichten kommt. Er hat diese auf eine Depolymerisation der Mucopolysaccharide zurückgeführt, die er im übrigen auch in vitro direkt nachweisen konnte. Eigene Versuche, die bindegewebigen Anteile der isolierten Froschlunge durch Zusatz von Hyaluronidase zur Ringerlösung zu Tonusänderungen zu veranlassen, verliefen ergebnislos. Auch unsere übrigen orientierenden Versuche, weitere Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus strahleninduzierter Tonusänderungen zu gewinnen, erlauben keine Schlußfolgerungen. Es sei deshalb auch darauf verzichtet, die verschiedenen möglichen Wirkungsmechanismen zu besprechen; sie seien aber wenigstens in Kürze erwähnt.

Insbesondere ist daran zu denken, daß an den Reaktionen der Froschlunge auch das Nervensystem beteiligt ist. Temporäre Funktionsstörungen nervöser Elemente haben in den letzten Jahren gesteigertes Interesse gefunden. So können schon kleine Strahlendosen sowohl den Funktionszustand zen-

tral-nervöser bzw. vegetativ-nervöser Elemente ändern, als auch unter bestimmten Bedingungen und in bestimmten Organen und Zellsystemen direkt als reflexauslösender Reiz wirken (H u g) .

Von L e b e d i n s k y liegt eine zusammenfassende Arbeit über die Strahlenwirkung auf das Nervensystem vor, aus der zwei Punkte besondere Beachtung verdienen:

1. Schon relativ niedrige Dosen können zu funktionellen Störungen des Nervensystems führen.
2. Der Phase der Schädigung mit herabgesetzter Funktion geht meist eine schon innerhalb von Sekunden oder Minuten einsetzende kurzfristige Phase der Übererregbarkeit voraus.

Auch von anderen Autoren wurde beobachtet, daß Strahlung auf nervöse Elemente gegensinnige Wirkungen haben kann, indem schwache Strahldosen den umgekehrten Effekt auslösen als höhere Dosen, oder daß bei einer Bestrahlung die zwei gegensätzlichen Effekte zeitlich aufeinanderfolgen (B a c h o f e r) .

Erschlaffung und Kontraktur, wie wir sie an der Froschlunge beobachtet haben, können in ähnlichem Sinne Ausdruck einer Strahlenwirkung an ein und demselben Angriffsort der Strahlung, z. B. der Zellmembran der Muskelzellen, sein. Dabei kann die Erschlaffung schon bei kleineren Strahldosen und schneller eintreten als die Kontraktur und bei höheren Dosen allmählich verschwinden, weil sie durch die zunehmende Kontraktur überdeckt wird. -

Eine andere Frage ist, ob die Strahlung direkt am Erfolgsorgan - Nerven- oder Muskelfasern - angreift oder Folge strahleninduzierter chemischer Veränderungen ist.

Es liegen in der Strahlenbiologie zahlreiche Beobachtungen über Reaktionen vor, deren Zustandekommen von den Autoren mit besonderen, im bestrahlten Gewebe gebildeten und auf dem Blutwege übertragenen Substanzen (sogenannten Radiotoxinen) erklärt wird.

Bei den vorliegenden Untersuchungen bestand der Eindruck, daß die Anwesenheit von Blut in der isolierten Froschlunge für das Zustandekommen einer Bestrahlungsreaktion notwendig sei. Es wurde bei einigen Präparaten der Versuch unternommen, über eine in die A. pulmocutanea eingeführte Kanüle mit Hilfe einer heparinhaltigen Ringerlösung die Lunge blutleer zu spülen. Die blutfreien Lungen reagierten auf eine anschließende Röntgenbestrahlung praktisch nicht mehr. Es ließ sich nicht ermitteln, ob die fehlende Bestrahlungsreaktion durch die Blutleere oder durch eine Traumati-

sierung des Präparates durch die Durchspülung bedingt war.

Von einigen Autoren wird speziell die Möglichkeit der Freisetzung biogener Amine diskutiert. Archer konnte aus Mastzellen von Ratten durch Bestrahlung in vitro Serotonin freisetzen. Brinkman u. Mitarb. wiesen an bestrahlten Uterushörnern von Ratten die Freisetzung von Adrenalin und Serotonin nach. Brinkman u. Mitarb.; Hug u. Mitarb.; Conard u. a. diskutierten die Möglichkeit, daß die von ihnen bei bestrahlten Ratten und Meerschweinchen beobachteten Störungen der Magen-Darm-Tätigkeit nach Bestrahlung durch die Freisetzung von Serotonin oder von Acetylcholin bedingt seien. Brinkman konnte an den Melanophoren der Haut hypophysiektomierter Frösche nach Bestrahlung mit 400 R bei 67 R/sec. Dosisleistung eine Ausbreitung des Pigmentes beobachten, die er auf Freisetzung von gebundenem Serotonin zurückführt.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) gehört zu den Substanzen, die bei der glatten Muskulatur der Lunge von *Rana esculenta* eine ausgeprägte Erschlaffung hervorrufen. Serotonin hat unter allen untersuchten tonussenkenden Substanzen die weitaus niederste Schwellenkonzentration (Jeschke). Schon mit 10^{-11} mg/l läßt sich eine Erschlaffung der Froschlunge herbeiführen (Brecht und Jeschke).

Auch andere Pharmaka können den Tonus der glatten Muskulatur der Froschlunge senken, jedoch sind weit höhere Konzentrationen erforderlich und die Wirkung ist nicht immer sicher (Brecht und Jeschke; Grünberg und Reichertz). Untersucht wurden noch Aneurin und Nikotinsäureamid, Tryptamin, Tryptophan, Histamin, Adrenalin und Nor-Adrenalin (Brecht und Jeschke; Jeschke; Grünberg und Reichertz). Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen konnten eindeutige Erschlaffungen der isolierten Froschlunge erst bei einer Serotoninkonzentration von 10^{-8} mg/l beobachtet werden. Die Erschlaffung setzt ca. 40 Sekunden nach Beginn der Betropfung mit serotoninhaltigem Ringer ein und hält während der gesamten Applikationsdauer an. An durch Serotonin erschlafften Lungen kann durch Bestrahlung eine zusätzliche Erschlaffung ausgelöst werden, wenn auch nicht in voller Stärke.

Die Möglichkeit der Freisetzung von Serotonin aus einer gebundenen Form in eine aktive Form durch Röntgenbestrahlung ist nicht auszuschließen, wobei vor allem die Rolle des in der Lunge verbliebenen Blutes nicht geklärt ist. Es ist jedoch an Hand der vorliegenden Beobachtungen nicht möglich, eindeutige Parallelen zwischen serotoninbedingter Erschlaffung und bestrahlungsbedingter Erschlaffung zu ziehen. Eine Freisetzung bzw. Aktivierung anderer pharmakologisch aktiver Substanzen in der Frosch-

lange durch Strahlenbestrahlung wurde von uns nicht untersucht.

Die komplexe Natur der Strahlenempfindlichkeit ließ keine Versuchsmöglichkeit an der Untersuchung vor. In der Tat konnten, daß durch die Bestrahlung nicht nur eine primäre Reaktion, sondern möglicherweise auch sekundäre Mechanismen ausgelöst werden, die die Reaktion der Präparate je nach Ausgangslage mehr oder minder beeinflussen.

Es war nicht möglich, an Hand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente eindeutige Aussagen über den Wirkungsmechanismus oder den eigentlichen Charakter der Strahlenwirkung bei der induzierten Freisetzung zu machen. Die Arbeit beschäftigt sich daher überwiegend mit der pharmakologischen Bewertung der Strahlenempfindlichkeit und der Auswirkung von Dosis und Dosisleistung.

Die Erwartung, daß sich die induzierte Freisetzung an ein bestimmtes gesättigtes Präparat an anschaulichen Verlauf der Dissoziation auf gleichmässige Organe ereignen würde, hat sich leider nicht verwirklicht. Bestimmungen über die Zeit, konstante Versuchsvorgänge zu erreichen, sind bisher nicht auszufinden, nicht einmal maßgebend für das besten quantitativ falscher Ergebnisse waren:

1. die außerordentliche Variabilität der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Präparate zu Versuchsbeginn
2. die Änderung der Strahlenempfindlichkeit bei wiederholter Bestrahlung
3. immer wieder zu beobachtende spontane und strahleninduzierte Tonschwankungen.

Zur Testung bestimmter Pharmaka dienen Brecht und Jeschke das Präparat $\text{C}_2\text{H}_5\text{H}_2\text{O}_2$. Das gilt immer nur für die Verlauf des Tonschwankung nur einer, einstufigen Wirkung, die keine irreversiblen Änderungen der Eigenschaften des Präparats vor ihrem zweiten Teil herbeiführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die isolierte Lunge von *Rana esculenta* reagiert auf weiche Röntgenstrahlung nach einer Latenz von einigen Sekunden mit einer unmittelbaren Erschlaffung und einer anschließenden Kontraktur, meist über das Ausgangsniveau vor der Bestrahlung. Diese biphasische Sofortreaktion wird bei der Mehrzahl der 163 untersuchten Präparate und 854 Bestrahlungen ausgelöst. Latenzzeit und Amplitude der Erschlaffung sind weitgehend dosisleistungsabhängig.

Die der Erschlaffung folgende überschießende Kontraktur löst sich im Laufe mehrerer Minuten allmählich wieder. Häufig stellt sich aber der Tonus nicht wieder auf die Ausgangslage vor der Bestrahlung ein und eine Residualkontraktur bleibt zurück. Die Reagibilität des Präparates auf Röntgenstrahlung vermindert sich, abgesehen von gelegentlich auftretenden Effektsteigerungen vor allem bei der 2. Bestrahlung, nach jedem neuen Bestrahlungsimpuls zusehends. Nach 5 - 8 Einzelbestrahlungen oder einer Dauerbestrahlung geht das Präparat in eine Dauerkontraktur über. Der Bestrahlungseffekt, vor allem der unmittelbare Erschlaffungseffekt, ist dann so stark ermüdet, daß auch auf hochdosierte Bestrahlungen kaum noch oder überhaupt keine meßbare Reaktion erfolgt. - Der Schwellenwert der Dosis liegt an besonders strahlenempfindlichen Präparaten bei 10 - 20 R, der Schwellenwert der Dosisleistung bei 250 R/min.

Wegen der außerordentlichen Variabilität der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Präparate bei Versuchsbeginn, einer Änderung der Strahlenempfindlichkeit unter Bestrahlung und immer wieder zu beobachtenden spontanen Tonusschwankungen sind keine quantitativen Aussagen über Dosis- und Dosisleistungsabhängigkeiten möglich.

Durch Zusatz bestimmter Pharmaka zur Ringerlösung, mit der das Präparat betroffen wird, kann der Tonus bzw. die Reaktion des Präparates auf Röntgenstrahlung teilweise beeinflußt werden. 150 mg/l Antistin schalten Spontانبewegungen des Präparates aus und bringen die überschießende Kontraktur zum Wegfall. Gleichzeitig wird jedoch die Amplitude der Erschlaffung wesentlich herabgesetzt. 10^{-8} mg/l Serotonin rufen Erschlaffungen während der Applikation hervor, die gewisse Ähnlichkeiten mit strahleninduzierten Erschlaffungen aufweisen. Abkühlung der Ringerlösung um 10°C senkt den Tonus des Präparates und bewirkt eine Verminderung der Erschlaffung auf Bestrahlung mit gleicher Dosis und Dosisleistung um ca. 50 %.

Die unmittelbar bei Bestrahlungsbeginn einsetzende Erschlaffung erweist

sich als ein völlig neuartiges strahlenbiologisches Phänomen, dessen Deutung noch offen ist.

Die der Erschlaffung folgende Kontraktur und die Residualkontraktur der bestrahlten Froschlunge weist viele Parallelen zu den Untersuchungen von Hug u. Schliep am Nerv-Muskel-Präparat vom Blutegel und vom Regenwurm sowie am isolierten Blutegelmuskel auf. Die Autoren beobachteten dosis- und dosisleistungsabhängige Kontrakturen und eine starke Spontanunruhe nach Bestrahlung.

Es kann angenommen werden, daß die durch die Bestrahlung hervorgerufene Kontraktur der Froschlunge auf einem ähnlichen Wirkungsmechanismus beruht, wie die strahleninduzierte Kontraktur der Muskulatur von Anneliden und von glattemuskulären Organen der Säugetiere. Hug konnte zahlreiche Argumente dafür anführen, daß diese Kontraktur durch eine Änderung der Membranpermeabilität des Muskels zustandekommt. Es werden noch eine Depolymerisation der Bindegewebsgrundsubstanz und die Freisetzung von biogenen Aminen bzw. Fermenten diskutiert. Als Angriffspunkte der Strahlung kommen hauptsächlich die glatte Muskulatur, ferner das Bindegewebe und das vegetative Nervensystem zur Diskussion.

Die Experimente wurden im Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlenforschung in Neuherberg bei München durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. med. O. H u g , Leiter des Strahlenbiologischen Institutes der Universität München und des Institutes für Biologie der Gesellschaft für Strahlenforschung in Neuherberg bei München, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die verständnisvolle Führung während der Arbeiten an der Dissertation meinen herzlichen Dank sagen.

Mein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern des Institutes für Biologie, die mir immer mit ihrem wertvollen Rat zur Seite standen. Vor allem möchte ich Herrn Dr. phil. nat. H. -J. S c h l i e p , in dessen Laboratorium am Institut für Biologie die experimentellen Untersuchungen durchgeführt wurden, für die Einführung in die Versuchstechnik und die jederzeit in verständnisvoller Weise gewährte Hilfe sehr herzlich danken.

LITERATURÜBERSICHT

1. Archer, G. T. Release of 5 - Hydroxytryptamin from Rat Mast Cells in vitro.
Nature 4 (1961), 350
2. Bachofer, C. S. Enhancement of activity of nerves by X - 'rays.
Science 125 (1957), 1140
3. Bacq, Z. M. und Grundlagen der Strahlenbiologie
Alexander, P. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958
4. Baylor, E. R. und Animal Perception of X - rays.
Smith, F. E. Radiation Res. 8 (1958), 466
5. Beier, W. Biophysik
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1962
6. Beier, W. und Die Physik und ihre Anwendung in Medizin
Dörner, E. und Biologie (Bd. I + II).
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1961
7. Bergeder, H. D. Sofortwirkung von Röntgenstrahlen am
Froschherz Strahlenforschung und Strahlen-
behandlung.
Strahlentherapie, Sonderbd. 205 (1955)
8. Bergeder, H. D. Einfluß von Röntgenstrahlen auf isolierte
Muskeln.
Strahlentherapie 106/2 (1958), 309
9. Bergeder, H. D. Potentialmessungen an bestrahlten Muskeln.
Naturwissenschaften 45 (1958), 43
10. Bersin, Th. Biochemie der Hormone
Akademische Verlagsgesellschaft
Geest & Portig, Leipzig 1959
11. Brecht, K. Über die Wirkung elektrischer Reizung des
Vagosympathikus auf die glatte Muskulatur
der Froschlunge und ihre Beeinflussung
durch Ionen bei künstlicher Durchströmung.
Pflügers Arch. 249 (1947), 94

12. Brecht, K. und Feyrer, E. Zur Physiologie der glatten Muskulatur der Froschlunge.
Pflügers Arch. 250 (1948), 228
13. Brecht, K. und Jeschke, D. Wirkungen von 5 - Hydroxytryptamin auf die glatte Muskulatur der Froschlunge.
Pflügers Arch. 274 (1962), 395
14. Brinkman, R. Réactions immédiates et précoces aux Rayons - X.
Journal de Belge de Radiologie 43 (1960), 282
15. Brinkman, R. Lamberts, H. B. Wadel, J. und Zuideveld, J. Contributions to the study of immediate X-ray reactions with regard to chemoprotection. I. Further analysis of the immediate drop in injection pressure on moderate irradiation.
16. Brinkman, R. Lamberts, H. B. und Zuideveld, J. II. Irradiation and chemoprotection of fresh Synovia as a model of mucopolysaccharide depolymerisation.
17. Brinkman, R. Lamberts, H. B. und Zuideveld, J. III. The filtration of water and of red cells through thin connective - tissue corium membranes under low - level X - irradiation.
Int. J. of Radiat. Biol. 3 (1961), 509
18. Brinkman, R. Lamberts, H. B. und Dijken, B. G. IV. Gastric retention in rats after whole - body irradiation.
Int. J. of Radiat. Biol. 4 (1961), 43
19. Brinkman, R. und Veninga, T. S. V. Liberation of Serotonin (and other amines) in the frog after X - irradiation.
Int. J. of Radiat. Biol. 4 (1962), 249
20. Brinkman, R. und Veninga, T. S. VI. Random liberation of biogenic amines as a cause of early irradiation effects.
Int. J. of Radiat. Biol. 5 (1962), 283
21. Brooks, Ph. M. Gerstner, H. B. und Smith, S. A. Early vasoconstriction induced by the isolated rabbit ear by X - Radiation.
Radiation Res. 4 (1956), 500
22. Conard, R. A. Some Effects of Ionizing Radiation on the Physiology of the Gastrointestinal Tract. A Review. Radiation Res. 5 (1956), 167
23. Dumas, J. Les animaux de Laboratoire
Paris 1943

24. Ellinger, F. Die Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkungen.
Schweiz. med. Wschr. 81 (1951), 61
25. Ellinger, F. Medical Radiation Biology
Thomas Blackwell - Ryerson 1958
26. Esch, H.
Miltenburger, H.
und Hug, O. Die Beeinflussung elektrischer Potentiale von Algenzellen durch Röntgenstrahlen.
Biophysik 1 (1964), 380
27. Fenn, O. W. und Höber, R. Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe
Bern 1947
28. Fleckenstein, A. Der Kalium - Natrium - Austausch als Energieprinzip im Muskel und Nerv.
Springer - Verlag
Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955
29. Garcia, J.
Kimeldorf, D. J.
Hunt, E. L. und Davies, B. P. Food and Water Consumption of Rats during Exposure to Gamma-Radiation.
Radiation Res. 4 (1956), 33
30. Gereis, P. E.
Heite, H. J. und Otren, P. Über den Nachweis funktioneller Gefäßstörungen durch Röntgenbestrahlung am isoliert durchströmten Kaninchenohr.
II. Mitteilung.
Strahlentherapie 100 (1956), 129
31. Graeve, K. Rhythmusstörungen des Herzens durch therapeutische Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 92 (1953), 444
32. Grünberg, H.
Reichert, P.
und Mussa, J. Über die Spontankontraktionen der isolierten Froschlunge und ihre Aktionspotentiale.
Pflügers Arch. 267 (1958), 446
33. Grünberg, H. und Reichert, P. Über die Beeinflussbarkeit bioelektrischer Potentiale und Kontraktionen isolierter Froschlungen durch Pharmaka.
Arch. int. pharmacodyn. 127 (1960), 33
34. Grünberg, H. und Reichert, P. Die Aktivität isolierter Froschlungen bei konzentrischer Blähung und longitudinaler Dehnung.
Pflügers Arch. 272 (1960), 142

35. Hertzler, E. C. 5 - Hydroxytryptamine and transmission in Sympathetic Ganglia.
Brit. J. Pharmacol 17 (1961), 406
36. Hornykiewitsch, Th. u. Stender, H. S. Reaktive Vorgänge nach allgemeiner und lokaler Bestrahlung.
Strahlentherapie 100 (1956), 113
37. Holmes, S.J. The Biology of the Frog.
New York 1928
38. Hug, O. Die Auslösung von Fühlerreflexen bei Schnecken durch Röntgen- und Alpha-Strahlen.
Strahlentherapie 106 (1958), 155
39. Hug, O. und Schliep, H. -J. Immediate reactions of nerves and muscles to ionizing radiation. In: Intern. Symposium on "The initial effects of ionizing Radiation on cells".
Moskau
Academic Press, London und New York 1960
40. Hug, O. Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung.
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung - Sonderdruck
Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1959
41. Hug, O. Biologische Sofortreaktionen auf schwache Strahlendosen
IX-th Intern. Congress of Radiology, München 1959 - S. 1181
Georg Thieme - Stuttgart und Urban & Schwarzenberg - München 1960
42. Hug, O. und Miltenburger, H. Strahleninduzierte Turgorbewegungen (Radionastien) bei Mimosen und anderen sensitiven Pflanzen.
Naturwissenschaften 21 (1962), 499 (Sonderdruck)

43. Hug, O. Hypotheses on the action mechanisms of the effect of ionizing radiation on the nervous system.
Repr. aus: "Effects of Ionizing radiation on the nervous system"
Intern. Atomic Energy Agency - Wien 1962
44. Hug, O. Die Relative Biologische Wirksamkeit ionisierender Strahlen.
Sonderdruck aus: Deutscher Röntgenkongreß 1963
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1964
45. Jeschke, D. Inaugural - Dissertation
Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Tonus der glatten Muskulatur der Froschlunge.
Tübingen 1962
46. Kellerer, A. und Hug, O. Zur Kinetik der Strahlenwirkung.
Biophysik 1 (1963), 33
47. Koslowski, L.
Poppe, H. und Walther, E. Bluthistaminbestimmung und Hauterythemmessung bei Röntgenbestrahlung mit konstanten Einzeldosen.
Strahlentherapie 97 (1955), 266
48. Krause, R. Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere, Bd. III
Walter de Gruyter, Berlin und Leipzig 1923
49. Langendorff, H. Das Problem des Reaktionsvorganges bei der biologischen Strahlenwirkung.
Strahlentherapie 88 (1952), 164
50. Langendorff, H. Das Problem des Reaktionsvorganges bei der biologischen Strahlenwirkung.
Strahlentherapie 88 (1952), 164
51. Lebedinski, A. W.
u. Nachilnitzkaja, S. N. Einwirkung ionisierender Strahlen auf das Nervensystem.
Moskau 1960

52. Marcus, H. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere Bd. III
Urban & Schwarzenberg, Berlin 1937
53. Marshall, A. The Frog
An Introduction to anatomy, histology and embryology.
London 1930
54. Mc Donald, R. E. A study of the Irradiation Syndrome.
Jensen, R. E. Amer. J. Roentgenol. 74 (1955), 701
Urry, H. C.
Bolin, V. S. und
Price, P. B.
55. Morczek, A. Ionisierende Strahlen und der Haushalt anorganischer Kationen.
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1957
56. Novák, R. Die Latenzzeit der Strahlenwirkung.
Strahlentherapie 103 (1957), 125
57. Rauschenbach, M. O. Untersuchung der Stellung des Serotonins
u. Tschernow, G. in der Pathogenese der akuten Strahlenkrankheit.
1. Mitteilung: Die Tätigkeit des Blutserotonins von Lebewesen bei akuter Strahlenkrankheit.
Probl. Gemat. (russ.) 4 (1950), 4
58. Schliep, H. -J. The disturbance of physiological process
und Hug, O. by ionizing radiation.
Int. J. of Radiat. Biol. 6 (1961), 355
59. Troschin, A. S. Das Problem der Zellpermeabilität
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1958
60. Werner, F. Handbuch der Zoologie, Bd. VI/2
Walter de Gruyter, Berlin und Leipzig 1930
61. Zuppinger, A. Bestrahlung und vegetatives Nervensystem.
Strahlentherapie 92 (1953), 364

LEBENS LAUF

Ich wurde am 17. September 1939 in Kowno (Litauen) als Sohn des Schneidermeisters August Grutschkowski und seiner Ehefrau Teofile, geb. Adomait, geboren. 1940 übersiedelten meine Eltern nach Deutschland und ließen sich in Tanna (Thüringen) nieder. Hier wurde ich im September 1945 eingeschult und besuchte bis Ende 1949 die Volksschule. Anfang 1950 zog meine Familie nach Plauen (Voigtland) um. In Plauen besuchte ich bis 1953 weiter die Volksschule (Mosenschule) und von 1953 bis 1957 die Oberschule (Rückert-Oberschule). Nach dem mit "Gut" bestandenem Abitur bewarb ich mich an der Humboldt-Universität in Berlin um die Zulassung zum Studium der Medizin und der Bibliothekswissenschaften. Als mein Antrag ohne ausreichende Begründung abgelehnt und mir auch für die folgenden Jahre kein Studienplatz in Aussicht gestellt wurde, floh ich im September 1957 über Berlin (West) in die Bundesrepublik. In Siegen (Westfalen) erhielt ich die Anerkennung als Staatsbürger der Bundesrepublik Deutschland und konnte am dortigen Städtischen Gymnasium einen Sonderkurs zur Erlangung der Hochschulreife besuchen, den ich im März 1958 erfolgreich abschloß.

Vom Sommersemester 1958 bis zum Sommersemester 1961 studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster/W. Medizin. Nach dem Sommersemester 1959 bestand ich hier die Naturwissenschaftliche Vorprüfung mit "Befriedigend" und nach dem Wintersemester 1960/61 die Ärztliche Vorprüfung mit "Sehr gut". Vom Wintersemester 1961/62 bis zum Wintersemester 1963/64 setzte ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort. Am 10. 6. 1964 schloß ich die Ärztliche Prüfung mit "Sehr gut" ab.

Nach dem Staatsexamen arbeitete ich an der Fertigstellung meiner Inaugural-Dissertation und war mehrere Monate als Praxisassistent tätig. Zuletzt war ich als Medizinalassistent am Kantonalen Krankenhaus in Uznach SG (Schweiz) beschäftigt.

